

Аутоиммунные заболевания и дисфункция щитовидной железы при ревматоидном артрите

Кондратьева Л.В., Попкова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Любовь Валерьевна Кондратьева;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Contact: Lyubov Kondratyeva;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 15.01.16

В обзоре литературы рассматриваются различные аспекты сочетания ревматоидного артрита (РА) с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса). Обсуждаются распространенность, генетическая предрасположенность, сходство патогенеза и клинических симптомов, а также способность органоспецифичных аутоантител (антител к тиреоидной пероксидазе, антител к тиреоглобулину) и гипотиреоза влиять на течение РА и риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; аутоиммунные заболевания щитовидной железы; тиреоидит Хашимото; болезнь Грейвса; антитела к тиреоидной пероксидазе; антитела к тиреоглобулину; гипотиреоз; сердечно-сосудистые заболевания.

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ. Аутоиммунные заболевания и дисфункция щитовидной железы при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):211-217.

AUTOIMMUNE DISEASES AND THYROID DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Kondratyeva L.V., Popkova T.V.

The literature review deals with various aspects of the concurrence of rheumatoid arthritis (RA) and autoimmune thyroid diseases (Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease). It discusses the prevalence, genetic predisposition, similarity of pathogenesis and clinical symptoms, as well as the ability of organ-specific autoantibodies (anti-thyroid peroxidase antibodies, anti-thyroglobulin antibodies) and hypothyroidism to affect the course of RA and the risk of cardiovascular complications.

Key words: rheumatoid arthritis; autoimmune thyroid disease; Hashimoto's thyroiditis; Graves' disease; anti-thyroid peroxidase antibodies; anti-thyroglobulin autoantibodies; hypothyroidism; cardiovascular diseases.

For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV. Autoimmune diseases and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):211-217 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-211-217>

Аутоиммунные заболевания (АЗ) человека можно условно разделить на две группы: системные и органоспецифические. К первой категории относится ревматоидный артрит (РА), характеризующийся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1].

Развитие иммунопатологического процесса при РА сопровождается дефектом В-клеточной толерантности, приводящим к синтезу аутоантител (ревматоидного фактора – РФ; антител к цитруллинсодержащим белкам), которые, прямо или опосредованно, через образование иммунных комплексов, активируя систему комплемента и лимфоциты, индуцируют воспаление и деструкцию тканей. Кроме того, В-лимфоциты способны презентировать антигены Т-клеткам, индуцировать их активацию, а также осуществлять синтез цитокинов [2].

Ключевую роль в патогенезе РА играют также CD4+ Т-хелперы (Th), вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиление продукции цитокинов. Важной особенностью активации CD4+ Т-лимфоцитов является поляризация иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием провоспалительных цитокинов над противовоспалительными [3].

Яркими представителями второй группы являются АЗ щитовидной железы (ЩЖ): хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), который называют также хроническим лимфоцитарным тиреоидитом или тиреоидитом Хашимото, и диффузный токсический зоб (ДТЗ), для которого в англоязычных странах нередко применяется термин «болезнь Грейвса», а в немецкой и русской литературе – «базедова болезнь».

Существуют доказательства генетического сходства АЗЩЖ и РА. В качестве возможных причин атипичного иммунного ответа обсуждаются мутации в генах *PTPN22*, *CD40*, *CTLA4*, наличие определенных аллелей HLA-DR [4–6]. Интересно, что одним из факторов риска как РА, так и АЗЩЖ является курение [6, 7]. Кроме того, важное влияние, по-видимому, оказывают гормоны, поскольку для ХАИТ и ДТЗ, как и для большинства АЗ, характерен половой диморфизм – этими заболеваниями страдают примерно 5–15% женщин и только 1–5% мужчин [8, 9].

Патогенез АЗЩЖ, как и РА, тесно связан с дисбалансом иммунной системы. Развитие ХАИТ традиционно соотносят преимущественно с Th1-иммунным ответом [10, 11]. Под воздействием провоспалительных Th1-цитокинов происходит экспрессия ли-

гандов и рецепторов (фактора некроза опухоли α – ФНО α , FasL и TRAIL), активирующих апоптоз фолликулярных клеток ЩЖ, что приводит к постепенному прогрессированию гипотиреоза [12]. При ДТЗ большую роль играют Th2-цитокины, активирующие антиапоптотические молекулы Bcl-2 и ингибирующие экспрессию Fas/FasL, что защищает тиреоциты от апоптоза, но увеличивает гибель цитотоксических лимфоцитов, инфильтрирующих ткань ЩЖ [10, 12].

При ДТЗ в ткани ЩЖ увеличивается экспрессия РНК интерлейкина 4 (ИЛ4) и ИЛ10, при ХАИТ – интерферона γ (ИФН γ) и ИЛ2, в обоих случаях – ФНО α , ИЛ6 [10]. В клетках иммунной системы и фолликулярных клетках при АЗЩЖ продемонстрировано наличие множества других цитокинов: ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ8, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ14, ИЛ16. Клинические проявления зависят от их баланса, поскольку цитокины могут прямо воздействовать на тиреоциты, вызывать функциональные нарушения, а также стимулировать продукцию оксида азота и простагландинов, усиливая воспалительный ответ [13–16].

Для АЗЩЖ характерен также дефект В-клеточной толерантности и, как следствие, синтез аутоантител, в первую очередь органоспецифических, включая антитела к тиреоглобулину (аТГ), к тиреопероксидазе (аТПО), к рецепторам тиреотропного гормона (аТТГ) [17]. Однако нередко в крови больных АЗЩЖ обнаруживаются и другие антитела, в том числе РФ, антинуклеарный фактор, антитела к Ro [18–20]. При ДТЗ аутоантитела способны стимулировать тиреоциты, что приводит к развитию гипертиреоза.

Получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие об эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), например ритуксимаба и тоцилизумаба, в лечении эндокринной офтальмопатии при ДТЗ, в том числе рефрактерной к внутривенному введению глюкокортикоидов, что косвенно свидетельствует о сходстве патогенеза данного заболевания с таковым при РА [21, 22].

В последние годы активно обсуждается участие в патогенезе АЗ субтипов Th17- и T-регуляторных (T_{рег}) лимфоцитов. При РА и при АЗЩЖ выявляется увеличение числа Th17-клеток, высокие уровни циркулирующих ИЛ17 и ИЛ23 [11, 23–25], в то время как доля T_{рег}-клеток уменьшается [25, 26].

Общность механизмов развития обуславливает перекресты клинических симптомов и возможность появления аутоиммунного полигландулярного синдрома III типа, при котором наблюдается сочетание эндокринных и неэндокринных АЗ, например ДТЗ или ХАИТ и РА.

Распространенность патологии щитовидной железы и органоспецифических иммунологических нарушений при ревматоидном артрите

Для постановки диагноза АЗЩЖ необходимо, чтобы у пациента помимо высоких титров антитиреоидных антител имелись гормональные нарушения (гипотиреоз при ХАИТ и гипертиреоз при ДТЗ). Последние, в свою очередь, могут быть клинически значимыми или манифестными, когда при обследовании определяются изменения уровней как тиреотропного гормона (ТТГ), так и тироксина (Т4), реже трийодтиронина (Т3), и субклиниче-

скими, если концентрации Т4 и Т3 находятся в пределах референтных интервалов.

При наличии у пациента аТПО и/или аТГ и нормальном гормональном статусе говорят только об «иммунологических нарушениях», хотя такие больные остаются в группе риска развития АЗЩЖ в дальнейшем [27, 28].

Частота АЗЩЖ при РА в разных странах колеблется от 0,5 до 27%, еще чаще у больных РА наблюдается продукция органоспецифических аутоантител: аТПО (5–38%), аТГ (6–31%) [28–32].

В наиболее крупной колумбийской когорте, включившей 800 пациентов с РА (81,3% женщин, средний возраст больных – 51,9 года, медиана длительности РА – 10 лет), АЗЩЖ встречались в 9,8%, аТПО – в 37,8%, аТГ – в 20,8% случаев [28].

X.N. Pan и соавт. [33] провели метаанализ с использованием медицинских баз Embase, Medline, Web of Science, Chinese Wanfang, CBM на английском и китайском языках за период с января 1980 по май 2014 г., в который вошли 1021 больной РА и 1500 здоровых добровольцев. Доля позитивных по антитиреоидным антителам среди пациентов с РА оказалась больше, чем в контроле. Относительный риск (ОР) обнаружения аТГ был равен 3,17 [95% доверительный интервал (ДИ) 2,24–4,49], аТПО – 2,33 (95% ДИ 1,24–4,39).

В то же время результаты исследований, касающихся распространенности АЗЩЖ и гормональных нарушений при РА по сравнению с популяцией, крайне противоречивы.

По данным J.B. Shiroky и соавт. [34], признаки заболеваний ЩЖ имели 30% женщин с РА и 11% пациентов с остеоартритом или фибромиалгией. Таким образом, риск заболеваний ЩЖ при РА увеличился в 3,5 раза [отношение шансов (ОШ) = 3,5 (95% ДИ 1,62–7,53)], причем за счет большей частоты гипотиреоза и ХАИТ. У 37% больных РА и 10% женщин с невоспалительной патологией отмечалось повышение уровня ТТГ при нормальной концентрации Т4 на момент обследования, т. е. наблюдалась ситуация, характерная для субклинического гипотиреоза. Для подтверждения диагноза ХАИТ требовалось обязательное патоморфологическое заключение. Часть пациентов с гипотиреозом, которым биопсия ЩЖ не проводилась, вероятно, на самом деле страдали именно ХАИТ.

Некоторые авторы не нашли доказательств роста патологии ЩЖ при РА по сравнению с популяцией [31, 35].

M. Przygodzka и A. Filipowicz-Sosnowska [31] не обнаружили статистически значимых различий в частоте АЗЩЖ у пациенток с РА (16%) и здоровых женщин (9%). Из всех дисфункций ЩЖ в обеих группах преобладал субклинический гипотиреоз (7 и 5% соответственно). У больных РА чаще встречалась низкая концентрация свободного Т3, что может быть следствием нарушения периферической трансформации Т4 в Т3, в том числе из-за продукции аутоантител к гормонам ЩЖ. По данным О.В. Парамоновой и соавт. [36], у больных с сочетанием РА и АЗЩЖ обнаруживаются достоверно более высокие уровни антител к Т3 и Т4, чем у пациентов с изолированным РА. При этом снижение концентрации Т3 отмечается преимущественно при длительном течении, высокой активности РА и наблюдается в 80% случаев при наличии системных проявлений заболевания.

S. McCoу и соавт. [35] провели ретроспективный анализ медицинских карт 650 пациентов с РА и 650 больных без РА. В обеих группах большинство (69%) составляли женщины, средний возраст больных – $55,8 \pm 15,7$ года. Распространенность клинического или субклинического гипотиреоза, а также основных категорий АЗЩЖ (ХАИТ и ДТЗ) оказалась сходной.

Интересно, что если рассматривать сочетание РА и АЗЩЖ с точки зрения эндокринологов, то результаты будут столь же неоднозначными. По данным J.P. Delamere и соавт. [37], РА был диагностирован у 3,3% больных с заболеваниями ЩЖ (ДТЗ, ХАИТ и первичной микседемой) и 2% в контрольной группе. Те же авторы, проанализировав медицинские документы 26 пациентов с сочетанием патологии ЩЖ и РА, показали, что в 54% случаев дебют РА развивался на фоне уже существующих эндокринных нарушений, в 23% – предшествовал им, еще у 23% больных оба заболевания начинались одновременно.

K. Voelaert и соавт. [38] провели опрос 3286 европейцев, обратившихся в клиники Великобритании с диагнозами ДТЗ и ХАИТ. Относительный риск сопутствующей аутоиммунной патологии (системной красной волчанки, пернициозной анемии, болезни Аддисона, витилиго и т. д.) был повышен у них по сравнению с общей популяцией примерно в 10 раз, причем чаще всего с АЗЩЖ сочетался РА (в 3,15% случаев при ДТЗ и в 4,24% – при ХАИТ). Авторы предложили скринировать всех больных с АЗЩЖ в случае появления новых или неспецифических симптомов на наличие других АЗ.

Поводом для дискуссий остается и вопрос о функции ЩЖ при РА. Гормональные нарушения имеют 8,6–18% пациентов с РА [29–32, 39, 40], наиболее часто (4,2–10%) регистрируется субклиническая форма гипотиреоза [29–31, 39, 40]. В ряде когорт манифестный гипотиреоз практически не встречается [29, 30, 40]. Однако в нескольких работах сообщается о наличии клинически значимого гипотиреоза у 2–6% больных РА [31, 32, 39, 41].

Польские и греческие авторы заявили о сходной частоте дисфункций ЩЖ при РА и в контроле [31, 39], но в других исследованиях были получены статистически значимые различия [41–43]. Так, H.G. Raterman и соавт. [42] обнаружили клинический гипотиреоз у 6,8% больных РА, что почти в 3 раза превышает его частоту в общей популяции в Нидерландах. Только в 2,5% случаев выявлен субклинический гипотиреоз [42].

M.J. Santos и соавт. [43] у женщин с РА гипотиреоз выявляли чаще (11,2%), чем в контроле (2,9%). Не совсем ясно, о клинической или субклинической форме дисфункции идет речь, так как проводилось определение только ТТГ, но не Т3, Т4.

По данным A.M. Al-Awadhi и соавт. [41], частота гипо- и гипертиреоза при РА составляла соответственно 10,2 и 4,5%, а в контроле – 1,4 и 0,2%. У 10,2% больных РА был диагностирован субклинический гипотиреоз.

В крупномасштабных исследованиях лабораторные способы диагностики гормональных нарушений неприменимы из-за значительных материальных затрат и трудоемкости, поэтому для оценки гипотиреоза используется простой суррогатный метод – подсчет больных, получающих заместительную гормональную терапию препаратами тироксина. Этот принцип был положен в основу двух скандинавских исследований [44, 45].

Одно из них включало 7209 пациентов с впервые установленным диагнозом РА из Финского национального регистра за 2004–2007 гг. Если на момент постановки диагноза РА больной принимал левотироксин, считалось, что у него имеется гипотиреоз. Результаты были сопоставлены с популяционными данными. Оказалось, что уже в дебюте РА риск гипотиреоза выше, чем в популяции, примерно в 1,5 раза. Ни позитивность по РФ, ни пол не модифицировали риск, хотя результаты у мужчин не были статистически значимыми. Несмотря на то что абсолютная частота гипотиреоза нарастала с возрастом, наихудший прогноз имели молодые женщины в возрасте 20–49 лет [44].

По данным шведского исследования, прием тироксина ассоциировался с риском как позитивного по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; ОР=1,9; 95% ДИ 1,4–2,6), так и АЦЦП-негативного РА (ОР=2,1; 95% ДИ 1,5–3,1). В случае АЦЦП-позитивного РА риск многократно возрастал при сочетании гормональной терапии гипотиреоза с носительством общего эпитопа HLA-DR1 (ОР=11,8) и с курением (ОР=3,6), но не изменялся при наличии аллели RTRPN22*R620W [45].

Значительная вариабельность частоты АЗЩЖ, гормональных и органоспецифических иммунных нарушений при РА в разных странах и когортах, по-видимому, обусловлена несколькими факторами. Одно из возможных объяснений связано с неодинаковым потреблением йода, дефицит которого может приводить к врожденному гипотиреозу, а увеличение – к нарастанию частоты ХАИТ [6, 28]. Кроме того, для диагностики АЗЩЖ использовались различные варианты критериев (клинические, лабораторные, гистологические). Наконец, с течением времени менялись и совершенствовались методы определения уровней гормонов и антител. Однако, по данным Н.М. Никитиной и соавт. [46], в структуре коморбидной патологии в двух группах больных РА, проходивших стационарное лечение в одном и том же ревматологическом отделении в 2006–2007 и 2012–2013 гг., доля пациентов с ХАИТ оставалась стабильной (10,4 и 11,3% соответственно), в отличие от таких заболеваний, как сахарный диабет, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и онкопатология, процент которых увеличился. Это может свидетельствовать об отсутствии настороженности врачей в отношении АЗЩЖ при ревматических заболеваниях (РЗ) и недооценке клинической значимости такого сочетания.

Особенности клинической картины ревматоидного артрита на фоне патологии щитовидной железы

Включение ХАИТ и ДТЗ в группу «органоспецифических» заболеваний достаточно условно, так как при АЗЩЖ нередко наблюдаются признаки поражения других органов и систем, в первую очередь – опорно-двигательного аппарата. Уже на этапе изолированных органоспецифических иммунологических нарушений могут появляться симптомы, напоминающие РА и другие РЗ. Наиболее частыми внежелезистыми проявлениями служат артралгии и артриты.

Еще в 1984 г. N.G.H. Le Riche и D.A. Bell описали случаи серонегативного РА-подобного полиартрита у больных с антителами к ЩЖ и эутиреозом [47].

В работе С.Е. Tagoe и соавт. [19] у 98% пациентов с антителами к гормонам ЩЖ и нормальным уровнем ТТГ встречались полиартралгии, а у 26% – синовит суставов кистей и/или лучезапястных суставов. При этом достоверные диагнозы каких-либо определенных РЗ были отвергнуты ревматологами у всех больных.

L. Punzi и соавт. [48] проследили динамику артрита у 33 больных, позитивных по антитиреоидным антителам (в том числе в рамках ХАИТ). Средний срок наблюдения составил 6,42 года (от 4 до 13 лет). За этот период у половины пациентов с полиартритом в дебюте исследования развился достоверный РА. В остальных случаях эрозии по-прежнему отсутствовали, а боль и припухлость суставов хорошо поддавались симптоматическому лечению. Олигоартрит, как правило, протекал легко, часто отмечались спонтанные ремиссии. Авторы сделали вывод о том, что с ХАИТ ассоциируются различные типы воспалительных артропатий, напоминающие поражение суставов при системных заболеваниях соединительной ткани, которые характеризуются преимущественно легким течением и отсутствием деструкции костей.

Синовит при АЗЩЖ, по-видимому, в большей степени связан с иммунными, а не гормональными механизмами. Определенную роль в его патогенезе может играть внутрисуставная продукция антител [49, 50].

В то же время гормональные нарушения могут вызывать отек мягких тканей, утолщение подкожного жирового слоя, связок и сухожилий, приводя к тендинитам, туннельным синдромам, адгезивным капсулитам, ощущению мышечной и суставной скованности без активации иммунной системы. Артралгии при этом, как правило, имеют стойкий, торпидный к терапии характер [51, 52]. У больных с гипотиреозом продемонстрирована низкая эффективность тироксина в отношении снижения числа болезненных суставов, уменьшения выраженности боли по визуальной аналоговой шкале и числа дней, прожитых с болью в суставах. Улучшение наступало крайне медленно и становилось заметным только после 12 мес приема препарата [53].

Частыми «ревматическими масками» АЗЩЖ являются хроническая распространенная боль, фибромиалгия и утренняя скованность [37, 54]. По данным J.P. Delamere и соавт. [37], последняя присутствует практически у каждого пятого больного.

При сочетании РА с патологией ЩЖ возможно как простое суммирование клинических признаков, мешающее правильному восприятию активности РЗ, так и потенцирование симптомов с формированием необычных и/или тяжелых клинических форм.

Так, российские авторы отметили ряд особенностей РА у пациентов с сопутствующими АЗЩЖ: доброкачественное течение артрита, отсутствие выраженного деструктивного процесса и анкилозирования, большую частоту амилоидоза почек [55].

В двух исследованиях [56, 57] активность РА по индексу DAS28 была выше у аТПО-позитивных, чем у аТПО-негативных больных, но F. Atzeni и соавт. [29] не выявили зависимости клинических признаков РА от наличия анти-тиреоидных антител.

J. Cardenas Roldan и соавт. [28] при РА не обнаружили корреляции между АЗЩЖ и такими параметрами, как появление эрозий, позитивность по АЦЦП, а также ис-

пользование ГИБП. АЗЩЖ не влияли на частоту экстраартикулярных проявлений РА (язв кожи, ревматоидных узелков, эписклерита, васкулита, нейропатии, плеврита), а также легочной гипертензии или тромбоэмболии легочной артерии. Однако в случае сочетания двух заболеваний увеличивался риск тромбозов (ОР=24,41; 95% ДИ 2,73–218,43), диабета (ОР=13,61; 95% ДИ 1,61–114,96), избыточной массы тела и ожирения (ОР=4,22; 95% ДИ 1,19–14,93).

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) при РА относятся к наиболее часто встречающимся жизнеугрожающим и социально значимым состояниям. Их развитие обусловлено взаимодействием традиционных факторов риска (возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена, ожирение, курение, отягощенная наследственность и др.), воспаления и лекарственной терапии. Гипотиреоз, по-видимому, способен оказывать влияние на первый из трех компонентов.

Так, Р.Н. Desein и соавт. [58] обнаружили, что субклинический гипотиреоз при РА является предиктором инсулинорезистентности (по индексам НОМА-IR и QUICKI), а также дислипидемии (по отношению триглицериды / холестерин липопротеидов высокой плотности).

По данным Н.Г. Raterman и соавт. [59], у больных РА гипофункция ЩЖ сопровождается увеличением риска метаболического синдрома (ОШ=3,5; 95% ДИ 1,3–9,1) – симптомокомплекса, включающего висцеральное ожирение, гипергликемию, гиперинсулинемию, дислипидемию, артериальную гипертензию. При использовании Фрамингемской шкалы риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у женщин с гипотиреозом был выше, чем у пациенток с нормальным уровнем гормонов.

Той же группой авторов продемонстрировано, что толщина комплекса интима–медиа в сонных артериях у аТПО-позитивных больных увеличивалась значительно, чем у аТПО-негативных. Поскольку наличие аТПО коррелировало с большей активностью РА по DAS28 и высоким уровнем ТТГ, прогрессирование субклинического атеросклероза могло отчасти объясняться персистенцией воспаления и гипотиреозом [57]. Это подтверждают две работы Р.Н. Desein и соавт. [60, 61], в которых снижение функции ЩЖ на фоне РА ассоциировалось с образованием атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Недавно было показано, что более трети (37,5%) женщин с манифестным гипотиреозом на фоне РА имеют в анамнезе коронарные, церебральные катастрофы или поражение периферических артерий, при этом кардиоваскулярный риск повышался по сравнению с эутиреоидными пациентами в 4 раза (ОШ=4,1; 95% ДИ 1,2–14,3), независимо от других традиционных факторов риска (возраста, диабета, артериальной гипертензии, курения, использования статинов) [42].

В американском исследовании у больных РА обоюбого пола также были выявлены ассоциации между клиническим гипотиреозом и ССО (ОР=2,0; 95% ДИ 1,1–3,6), а также ХАИТ и ССО (ОР=2,7; 95% ДИ 1,1–6,3), сохраняющиеся при учете традиционных факторов риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, диабет, ожирение) [36].

В уже упоминавшейся колумбийской когорте при РА с АЗЩЖ в 24 раза увеличивался суммарный риск сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, окклюзивного поражения периферических артерий, атеросклероза сонных артерий и тромбозов) [28]. Несмотря на то что функциональное состояние ЩЖ в данной работе не рассматривалось, можно предположить, что в большинстве случаев встречался гипотиреоз, в том числе субклинический.

В настоящее время обсуждается способность тироксина оказывать влияние на воспаление. R.C. Marchioli и соавт. [62] оценили динамику уровня цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ХАИТ, получавших заместительную гормональную терапию. Через 12 мес наряду со снижением содержания ТТГ и нарастанием уровня Т4 отмечалось увеличение концентрации противовоспалительного ИЛ10 и уменьшение выработки провоспалительных ИЛ1, ИЛ6, ИФН γ , ФНО α , в то время как уровень СРБ значимо не изменялся. Авторы предположили, что у пациентов с гипотиреозом подавление хронического воспаления может иметь важное клиническое значение из-за его связи с атеросклерозом [62]. Однако в работе S. McCoу и соавт. [36] при РА прием левотироксина ассоциировался не со снижением, а с увеличением риска КВЗ (ОР=2,1; 95% ДИ 1,2–3,8). Объяснением данного факта может служить гипотеза, согласно которой при сочетании РА и гипотиреоза происходит потенцирование единых при обоих заболеваниях факторов риска и механизмов развития ССО.

J.P. Delamere и соавт. [37] обратили внимание, что воздействие левотироксина на симптомы РА зависит от длительности последнего. Назначение препарата пациентам с ранним РА и одновременным дебютом гипотиреоза даже в отсутствие базисных противовоспалительных препаратов способствовало исчезновению утренней скованности, нормализации СОЭ, исчезновению РФ к 4–6-му месяцу наблюдения. При длительном течении РА нормализация гормонального статуса не улучшала клиническую картину. Также не было отмечено влияния на РА тиреостатиков, использовавшихся при гипертиреозе, хотя авторы напомнили об исследовании V.A.I. Laine и соавт. 1954 г.,

по данным которого частичная тиреоидэктомия приводила к обострению РА.

Заключение

Распространенность АЗЩЖ при РА, вероятно, сопоставима с популяционной. Однако значимость такого сочетания достаточно велика. Ревматологи не должны забывать, что генетическая предрасположенность, единые факторы риска и патогенез обуславливают сходство клинических симптомов РА и АЗЩЖ, что может затруднять интерпретацию как клинических проявлений, так и лабораторных маркеров активности РЗ.

С другой стороны, органоспецифические иммунологические нарушения встречаются при РА чаще, чем в популяции, вызывая гипердиагностику АЗЩЖ. При наличии антитиреоидных антител всем пациентам необходимо проводить определение уровня ТТГ, а при его изменениях – Т4, Т3.

У больных РА при АЗЩЖ в большинстве случаев наблюдается субклинический гипотиреоз, манифестные формы гормональных нарушений отмечаются редко. Гипофункция ЩЖ и, вероятно, наличие аТПО на фоне РА ассоциируются с развитием коморбидных заболеваний, в первую очередь – КВЗ, при этом проведение заместительной гормональной терапии препаратами тироксина, по-видимому, не снижает их риск.

Применение ГИБП, прерывая механизмы развития обоих заболеваний, возможно, будет способствовать достижению лучшего результата, однако данное предположение требует дальнейших исследований.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
2. Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):14–21. [Aleksandrova EN, Avdeyeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):14–21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-498
3. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):385–90. [Avdeeva AA, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):385–90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-390
4. Duraes C, Moreira CS, Alvelos I, et al. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):715–25. doi: 10.1089/thy.2010.1644
5. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1441–6. doi: 10.1002/art.24672
6. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*. 2009 May-Jun;32(3–4):231–9. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.007
7. Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al. EIRA Study Group. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508–11. doi: 10.1136/ard.2009.120899
8. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996 Jul 11;335(2):99–107. doi: 10.1056/NEJM199607113350206
9. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):347–69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004

10. Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA. Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid*. 1996 Apr;6(2):97-106. doi: 10.1089/thy.1996.6.97
11. Namba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2009 May;19(5):495-501. doi: 10.1089/thy.2008.0423
12. Giordano C, Richiusa P, Bagnasco M, et al. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thymocyte and lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2001 Mar;11(3):233-44. doi: 10.1089/105072501750159615
13. Ajjan RA, Watson PF, McIntosh RS, Weetman AP. Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1996 Sep;105(3):523-8. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-784.x
14. Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ. Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2008 Sep;18(9):953-8. doi: 10.1089/thy.2007.0405
15. Helen Kemp E, Ajjan RA, Metcalfe RA, et al. IL-14 and IL-16 are expressed in the thyroid of patients with either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2015 May 4. doi: 10.1111/cen.12810
16. Ajjan RA, Weetman AP. Cytokines in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity*. 2003 Sep-Nov;36(6-7):351-9. doi: 10.1080/08916930310001603046
17. Mikos H, Mikos M, Obara-Moszynska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol*. 2014;65(2):150-5. doi: 10.5603/EP.2014.0021
18. Segni M, Pucarelli I, Truglia S, et al. High prevalence of antinuclear antibodies in children with thyroid autoimmunity. *J Immunol Res*. 2014;2014:150239. doi: 10.1155/2014/150239
19. Tagoe CE, Zezon A, Khattri S, Castellanos P. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. *Rheumatol Int*. 2013 Jul;33(7):1745-52. doi: 10.1007/s00296-012-2616-9
20. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1159-61. doi: 10.1136/ard.2004.022624
21. Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014 Mar-Apr;30(2):162-7. doi: 10.1097/IOP.0000000000000037
22. Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;21(5):409-14. doi: 10.1097/MED.0000000000000097
23. Figueroa-Vega N, Alfonso-Perez M, Benedicto I, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):953-62. doi: 10.1210/jc.2009-1719
24. Ruggeri RM, Saitta S, Cristani M, et al. Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 2014;61(4):359-63. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0484
25. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):230-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
26. Nakano A, Watanabe M, Iida T, et al. Apoptosis-induced decrease of intrathyroidal CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2007 Jan;17(1):25-31. doi: 10.1089/thy.2006.0231
27. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol*. 1995;43(1):55-68. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x
28. Cardenas Roldan J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis*. 2012;2012:864907. doi: 10.1155/2012/864907
29. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. *Autoimmunity*. 2008 Feb;41(1):111-5. doi: 10.1080/08916930701620100
30. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, et al. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol*. 2004;11(2):81-90.
31. Przygodzka M, Filipowicz-Sosnowska A. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Jan-Feb;119(1-2):39-43.
32. Raterman HG, Jaminiski A, Lems WF, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study. *J Rheumatol*. 2011 Feb;38(2):247-51. doi: 10.3899/jrheum.100488
33. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. Increased risk of thyroid autoimmunity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2015 Sep;50(1):79-86. doi: 10.1007/s12020-015-0533-x
34. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jun;52(6):454-6. doi: 10.1136/ard.52.6.454
35. McCoy SS, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012 May;39(5):954-8. doi: 10.3899/jrheum.111076
36. Парамонова ОВ, Русанова ОА, Гонтарь ИП. Взаимосвязь органоспецифической аутоиммунной патологии щитовидной железы с неорганическими аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2012;8(1):46-50 [Paramonova OV, Rusanova OA, Gontar IP. Interrelation specific autoimmune pathologies of a thyroid gland with inorganic autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(1):46-50 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20128146-50
37. Delamere JP, Scott DL, Felix-Davies DD. Thyroid dysfunction and rheumatic diseases. *J R Soc Med*. 1982 Feb;75(2):102-6.
38. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med*. 2010 Feb;123(2):183.e1-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030
39. Andonopoulos AP, Siambi V, Makri M, et al. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clin Rheumatol*. 1996 Nov;15(6):599-603. doi: 10.1007/BF02238551
40. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Mar;40(3):353-4. doi: 10.1093/rheumatology/40.3.353
41. Al-Awadhi AM, Olusi S, Hasan EA, Abdullah A. Frequency of abnormal thyroid function tests in Kuwaiti Arabs with autoimmune diseases. *Med Princ Pract*. 2008;17(1):61-5. doi: 10.1159/000109592
42. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):229-32. doi: 10.1136/ard.2006.068130
43. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, et al. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port*. 2010 Jul-Sep;35(3):325-32.

44. Kerola AM, Nieminen TV, Kauppi MJ, et al. Increased risk of levothyroxine-treated hypothyroidism preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis: a nationwide registry study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug;32(4):455-9.
45. Bengtsson C, Padyukov L, Källberg H, Saevarsdottir S. Thyroxin substitution and the risk of developing rheumatoid arthritis; results from the Swedish population-based EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1096-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203354
46. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Романова ТА, Ребров АП. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. 2015;9(1):39-43. [Nikitina NM, Afanasyev IA, Romanova TA, Rebrov AP. Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):39-43 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2015-1-39-43
47. LeRiche NGH, Bell DA. Hashimoto's thyroiditis and polyarthritis: a possible subset of seronegative polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1984 Aug;43(4):594-8. doi: 10.1136/ard.43.4.594
48. Punzi L, Michelotto M, Pianon M, et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of arthritis associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):373-80.
49. Blake DR, McGregor AM, Stansfield E, Smith BR. Antithyroid-antibody activity in the synovial fluid of patients with various arthritides. *Lancet*. 1979 Aug 4;2(8136):224-6. doi: 10.1016/S0140-6736(79)90238-1
50. Punzi L, Schiavon F, Ramonda R, et al. Anti-thyroid microsomal antibody in synovial fluid as a revealing feature of seronegative autoimmune thyroiditis. *Clin Rheumatol*. 1991 Jun;10(2):181-3. doi: 10.1007/BF02207661
51. Bourji K, Gatto M, Cozzi F, et al. Rheumatic and autoimmune thyroid disorders: a causal or casual relationship? *Autoimmun Rev*. 2015 Jan;14(1):57-63. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.007
52. Hezarkhani S, Sedighi S, Aghaei M, et al. Rheumatologic manifestations in Iranian patients with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Diagn Res*. 2014 Oct;8(10):MC06-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/7974.4981
53. Punzi L, Sfriso P, Pianon M, et al. Clinical manifestations and outcome of polyarthralgia associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Aug;32(1):51-5. doi: 10.1053/sarh.2002.33722
54. Ahmad J, Blumen H, Tagoe CE. Association of antithyroid peroxidase antibody with fibromyalgia in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015 Aug;35(8):1415-21. doi: 10.1007/s00296-015-3278-1
55. Серебряков ВГ, Алекберова ЗС, Корешков ГГ, Зеновко ЕИ. Особенности течения ревматоидного артрита, сочетающегося с патологией щитовидной железы. Терапевтический архив. 1990;62(5):48-51. [Serebriakov VG, Alekberova ZS, Koreshkov GG, Zenovko EI. The characteristics of the course of rheumatoid arthritis combined with thyroid pathology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1990;62(5):48-51 (In Russ.)].
56. Koszarny A, Majdan M, Suszek D, et al. Relationship between rheumatoid arthritis activity and antithyroid antibodies. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(7-8):394-400.
57. Raterman HG, Voskuyl AE, Simsek S, et al. Increased progression of carotid intima media thickness in thyroid peroxidase antibodies-positive rheumatoid arthritis patients. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 21;169(6):751-7. doi: 10.1530/EJE-13-0394
58. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid*. 2004 Jun;14(6):443-6. doi: 10.1089/105072504323150750
59. Raterman HG, van Eijk IC, Voskuyl AE, et al. The metabolic syndrome is amplified in hypothyroid rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):39-42. doi: 10.1136/ard.2008.100776
60. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Mar;32(3):435-42.
61. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, et al. Influence of non-classical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):943-51.
62. Marchiori RC, Pereira LA, Naujorks AA, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord*. 2015 Jun 23;15:32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3