

the autonomic nervous system with increased tone of the sympathetic division, which was more pronounced in impaired circadian rhythm of blood pressure. There was interrelation between the activation of the sympathetic nervous system index Kerdo and gallbladder wall in patients examined at CNC ($r = -0,41, p < 0.05$) and between the index and the index value Kerdo neutrophils / monocytes in the patients examined at CNC ($r = -0,37, p < 0.05$). SDANS CNC in the patients was characterized by activation of the sympathetic nervous system and by the indices of Wayne and Kerdo as well as by sleep deterioration. The presence of SDANS in patients with CNC is accompanied by more pronounced changes in the gallbladder and higher intensity of inflammation.

УДК 616.71-007.234+616.441-002]-036-092

Пасішвілі Л.М.

ГОРМОНАЛЬНІ ВЗАЄМВІДНОСИНИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ АУТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ

Харківський національний медичний університет

Доволі часте сполучання остеоартрозу та аутоімунного тиреоїдиту було підставою для визначення впливу кожного захворювання на сукупний перебіг. Вивчали вміст олігомерного матричного протеїну хряща, який розглядають в якості маркера стану хрящової тканини, та прозапальні цитокіни - ФНО- α й ІЛ-2. Обстежено 54 пацієнти з аутоімунним тиреоїдитом, який у 35 випадках поєднувався з остеоартрозом (основна група). Функціональний стан щитоподібної залози у 79,6% пацієнтів основної групи та 77,9% групи порівняння відповідав гіпофункції; в інших випадках зберігався еутиреоїдний. Рентгенологічне дослідження суглобів визначило І-у стадію захворювання у 22,9% хворих, 2-у - у 57,1% та 3-ю - у 20,0%. В роботі встановлено збільшення в 2,6 рази рівня ФНО- α при поєднанні аутоімунного тиреоїдиту та остеоартрозу по відношенню до норми, проти 1,3 рази при ізольованому аутоімунному тиреоїдиті. Показник ІЛ-2 також перевищував контрольні результати (у 1,5 рази), однак не відрізнявся між групами. Вміст олігомерного матричного протеїну хряща у пацієнтів з поєднанням аутоімунного тиреоїдиту та остеоартрозу збільшувався в 2,3 рази і залежав від тяжкості морфологічних змін в суглобі. Однак, не встановлено його кореляції з вираженістю запальних змін в суглобах та функціональною активністю щитоподібної залози. Тобто, показники ФНО- α та ІЛ-2 можна використовувати при визначенні активності запальної реакції та вираженості аутоімунних процесів, а вміст олігомерного матричного протеїну хряща – для оцінки стану хряща суглобів та ефективності терапії остеоартрозу.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, остеоартроз, прозапальні цитокіни, олігомерний матричний протеїн хряща.

Дослідження виконано в контексті науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-патогенетичні, біохімічні і імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями і шляхи їх медикаментозної корекції», № держ. реєстрації 0116U004987.

Вступ

В останні роки все більше уваги приділяється аутоімунним захворюванням, які є наслідком певної послідовності гіперактивності імунного захисту організму по відношенню до власних клітин. Тобто, аутоімунні захворювання виникають внаслідок розладу імунологічної регуляції, а саме, порушення феномену «імунної толерантності», формування якого відбувається на етапі ембріонального та раннього постнатального періоду [5]. Дані зміни пояснюють однією з теорій виникнення таких хвороб, а саме, зниженням функції Т-супресорів. В нормі Т-супресори пригнічують здатність В-лімфоцитів продукувати антитіла проти власних тканин, що підтримує стан толерантності. При зниженні кількості та функції Т-супресорів потенційно автореактивні В-клітини починають реагувати на власні тканинні антигени, а автоантитіла, що з'являються, сприяють розвитку аутоімунної хвороби. Одночасно відбувається підвищення функції Т-хелперів, що провокує ініціацію відповіді з боку автореактивних В-лімфоцитів на власні антигени, чому також сприяє порушення синтезу цитокінів. Такі зміни

відбуваються на тлі генетично детермінованої схильності до розвитку імунних порушень, контроль якої здійснюють як найменш 6 генів [5].

Серед захворювань з аутоімунним механізмом розглядають аутоімунний тиреоїдит (АІТ) - захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), що обумовлено генетичним дефектом в імунній системі та морфологічними ознаками якого є лімфоїдна інфільтрація її тканини. Розповсюдженість АІТ складає від 8 до 11% і має вікову та гендерну залежність. Доволі часто означене захворювання поєднується з артропатіями, частота реєстрації яких залежить від функціонального стану ЩЗ: при її гіперфункції артропатії виникають у 6-7% пацієнтів, а при гіпофункції у 20-25% випадків [1,6].

Визначено, що, незважаючи на таку розповсюдженість, поєднання АІТ і артропатій не є випадковим. Доведено, що хондроцити мають рецептори до тиреоїдних гормонів, які, в свою чергу, контролюють метаболізм хряща як в нормі, так і при патології (Bay-Jensen A.C. et al., 2012). Зміни хрящової тканини відбуваються на клітинному рівні, відбиваючи дисбаланс ком-

понентів клітинного матриксу (колагену, протеогліанів, неколагенових протеїнів), що опосередковано їх підвищенням руйнуванням при участі тканинних металопротеїназ [3,6,8,11].

Окрім того, встановлено, що прозапальний цитокін ФНП- α , надлишок якого синтезують різні клітини організму при запальних реакціях, в тому числі артрозах, чинить пряму гальмуючу дію на секрецію тиреоїдних гормонів і діюдиназну активність ЩЗ. Тобто, поєднання АІТ та артропатій (частіше остеоартрозу – ОА) є несприятливим тандемом, в якому обидва захворювання негативно впливають один на одне.

На теперішній час в якості маркера ураження хрящової тканини розглядають олігомерний матриксний протеїн хряща (cartilage oligomeric matrix protein – СОМР), який належить до неколагенових білків матриксу. Молекули СОМР поєднують між собою колагенові волокна та тим самим сприяють стабілізації колагенової сітці тканини хряща. При ураженні хрящової тканини матриксні протеїни надходять до синовіальної рідини, а потім до крові [4,7,9]. Надходження СОМР до крові корелює з обміном в тканині хряща. Ймовірно, це обумовлено тим, що молекула СОМР відіграє провідну роль в стабільності хрящової тканини, і, таким чином, надходить до крові до морфологічно визначеного ураження хряща [7,13]. Тобто, підвищення концентрації СОМР є більш чутливим методом діагностики хрящової деструкції, ніж рентгенологічні зміни [10,12].

Мета роботи

Визначення вмісту та ролі олігомерного матриксного протеїну хряща, ФПО- α та інтерлейкіну-2 в коморбідному перебігу АІТ і ОА.

Матеріали та методи дослідження

До роботи було залучено 54 пацієнта з АІТ віком від 23 до 52 років (середній вік - $35,6 \pm 4,3$ роки) і тривалістю анамнезу захворювання від 2 до 23 років. Більша частина обстежених була жіночої статі (87,0%). До основної групи увійшло 35 пацієнтів (64,8%) з поєднаним перебігом АІТ і ОА; група порівняння - 19 осіб з ізольованим АІТ. Тривалість суглобового анамнезу коливалася в межах 2-14 років. При постанові діагнозу оцінювали скарги хворих, дані об'єктивного і рентгенологічного обстеження. Больовий синдром та виразність ранкової скутості визначали за візуальною аналоговою шкалою Хаскисона і бальною шкалою оцінки болю за Лікерттом.

При визначенні вмісту гормонів ЩЗ було встановлено, що особи з еутиреоїдним станом складали 20,4% основної групи та 21,1% - групи порівняння. У 79,6% та 77,9% пацієнтів відповідно визначали зниження функції ЩЗ легкого або середнього ступеню тяжкості.

Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) та ФНП- α в сироватці крові визначали методом ІФА - набір реактивів «Протеїновий контур» (СПб, Росія).

Олігомерний матриксний протеїн хряща досліджували за допомогою набору COMP ELISA, який використовують для кількісного визначення даного показника у зразках сироватки методом ІФА.

Нормативні результати показників отримували при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічної статі та віку.

Статистична обробка матеріалів проводилася методами варіаційної статистики з використанням пакетів програм Statsoft Statistica 8.0. і програмного забезпечення Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення

Перебіг ОА у більшості випадків характеризувався ураженням суглобів нижніх кінцівок. Так, поліартрит з переважним ураженням колінних суглобів реєструвався у 18 пацієнтів (33,5 %), тазостегнових – у 9 (16,7 %), колінних і тазостегнових – у 11 (20,4 %), колінних і гомілковостопних – у 9 (16,7 %), суглобах нижніх кінцівок та кистей рук – у 7 (12,7 %). За шкалою Хаскисона інтенсивність больового синдрому в 31 випадку коливалася від 5 до 7 см (88,6 %); у 4 пацієнтів (11,4 %) мала більшу виразність - від 8 до 9 см. За шкалою Лікерта сильний біль (4 бали) був притаманний 9 особам (25,7%) та біль помірної інтенсивності (3 бали) – 26 пацієнтам (74,3%). Стартовий біль, що не перевищував 30 хвилинний рубіж, визначило 27 осіб (77,1 %), у 8 випадках (22,9 %) – був короточасним та не перевищував 10 хвилин після активних рухів.

За даними рентгенологічного дослідження суглобів І-у стадію захворювання визначили у 8 пацієнтів (22,9 %); 2-у - у 20 (57,1%) та 3-ю - у 7 осіб (20,0 %).

При дослідженні рівню окремих прозапальних цитокінів було встановлено девіацію їх вмісту щодо значень здорових осіб, що підтверджувало наявність активного запального процесу. Відзначено, що найбільш значні зміни спостерігалися у вмісті ФНП- α , який у 2,6 рази перевищував показники контролю ($p < 0,01$), що є закономірним результатом розвитку запалення в синовіальній тканині суглобів. В той же час у осіб з ізольованим АІТ вміст ФНП- α в сироватці крові також перевищував показники норми, але значно менше - 1,3 рази ($32,5 \pm 1,4$ нг/л при нормі $24,2 \pm 0,15$ нг/л) що, ймовірно, в разі ізольованого АІТ є наслідком участі імунної системи в патологічному процесі.

Рівень ІЛ-2 в обох групах пацієнтів був вищим за норму, однак не відрізнявся між собою ($18,4 \pm 0,8$ нг/л та $17,9 \pm 0,7$ нг/л відповідно, при контролі – $12,0 \pm 0,5$ нг/л). І хоча ІЛ-2 розглядають в якості протизапального інтерлейкіну, однак його поява у вогнищі запалення спостерігається короткий час. Основна дія даного медіатора – участь в імунних процесах: ІЛ-2 синтезують Т-клітини у відповідь на антигенну і мітогенну стимуляцію. Мішенями регуляторної дії ІЛ-2 є різноманітні субпопуляції Т-клітин, В-

клітини, натуральні кілерні клітини, макрофаги. ІЛ-2 посилює В-клітинний ріст й синтез імуноглобулінів. При аутоімунних процесах в організмі спостерігаються як кількісні, так і якісні зміни в показниках імунної системи та їх взаємовідносинах [2]. В такому разі можна припустити, що збільшення ІЛ-2 в сироватці крові хворих на АІТ є наслідком активації аутоімунних механізмів захворювання.

Рівні показників ФНП- α та ІЛ-2 не мали залежності від тривалості захворювання, топографічного ураження суглобів та їх кількості. В той же час, вміст ФНП- α був декілька більшим у осіб з гіпофункцією ЩЗ, що підтверджує вплив даного цитокіну на процеси секреції тиреоїдних гормонів.

При дослідженні рівня СОМР у пацієнтів з сукупним перебігом АІТ та ОА було встановлено збільшення даного показника до $21,1 \pm 1,2$ Од/л при контролі – $9,3 \pm 0,9$ Од/л. У хворих з 3-ю рентгенологічною стадією ураження суглобів цей показник був вищим, ніж в цілому по групі і складав $26,7 \pm 1,1$ Од/л, тобто визначено пряму залежність вмісту СОМР від тяжкості морфологічних змін в суглобі. При цьому необхідно визначити, що вираженість запальних змін в суглобі та його дериватах не корелювала з величиною СОМР. Також не було виявлено залежності між величиною СОМР і стадією функціональної активності щитоподібної залози.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Активний запальний процес, що виникає в компонентах суглобів у пацієнтів на остеоартроз та АІТ, супроводжується активацією протизапального цитокіну ФНП- α , що є наслідком загальної запальної реакції. У хворих на АІТ та при його поєднанні з ОА спостерігається підвищення вмісту ІЛ-2, що, ймовірно, відбиває напруження імунної системи внаслідок аутоімунних процесів.

У хворих на АІТ, що перебуває в поєднанні з остеоартрозом, відбувається підвищення вмісту СОМР, одного з компонентів матриксу хряща,

що дозволяє використовувати даний показник в діагностиці ОА.

Вміст СОМР має пряму залежність від структурних змін хрящевої тканини, що можна використовувати при динамічному спостереженні за хворим та оцінці ефективності терапії.

Література

1. Борейко Л.Д. Особенности функционального статуса щитовидной железы, метаболических та імунних порушень у хворих на остеоартроз та їх корекція за допомогою ербісолу і рибоксину : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Л.Д. Борейко. — Івано-Франківськ : МОЗ Укр. Івано-Франківська державна медична академія, 2002. — 20 с.
2. Егорова В.Н. ИЛ-2: опыт клинического применения в педиатрической практике / В.Н. Егорова, И.В. Бабаченко, М.В. Дегтярева, А.М. Попович. - СПб, 2008. - 43 с.
3. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. - К. : Марион, 2009. - 592 с.
4. Стародубцева И.А. Проблемы диагностики и лечения больных остеоартрозом: обзор литературы / И.А. Стародубцева // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - № 2, Т. XIX. - С. 391-392.
5. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. - СпецЛит, 2015. - 656 с.
6. Nelson Amanda E. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U.S. / Amanda E. Nelson, Kelli D. Allen, Yvonne M. Golightly et al. // Bone and Joint Initiative Seminars in Arthritis and Rheumatism. - 2014. - Vol. 43. - P. 701-712.
7. Andersson M. Diurnal variation of serum-COMP in individuals with knee pain and osteoarthritis / M. Andersson, N. Jonsson, I.F. Petersson, D. Heinegard, T. Saxne // Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61 (suppl. 1). - P. 47-48.
8. Galasso O. Recent findings on the role of gelatinases (matrix metalloproteinase-2 and -9) in osteoarthritis / O. Galasso, F. Familiari, M. De Gori, G. Gasparini // Adv Orthop. - 2012. - V.2012. - P. 217-230.
9. Garvican E.R. Biomarkers of cartilage turnover. Part 2: Non-collagenous markers / E.R. Garvican, A. Vaughan-Thomas, P.D. Clegg, J.F. Innes // Vet J. - 2010. - Vol. 185 (1). - P. 43-49.
10. Crakic M. Serum-COMP decreases in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept / M. Crakic, B. Mansson, P. Geborek, T. Saxne // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61 (suppl.1). - P. 45.
11. Sharma A.R. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis / A.R. Sharma, S. Jagga, S.S. Lee, J.S. Nam // Int. J. Mol. Sci. - 2013. - Vol. 14 (10). - P. 19805-19830.
12. Simon L.S. Osteoarthritis: a review / L.S. Simon // Clin. Conveston. - 1999. - Vol. 2. - P. 26-37.
13. Feyertag J. Changes in clinical scorings are correlated to changes in cartilage oligomeric matrix protein (comp) levels, but not to systemic inflammation markers in patients with rheumatoid arthritis / J. Feyertag, G.F. Haberhauer, E.M. Kittl, K. Bauer, M. Skoumal, A. Dunky // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61 (suppl.1). - P. 75.

Реферат

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ АУТОИМУННОГО ТИРЕОИДИТА И ОСТЕОАРТРОЗА

Пасиешвили Л.М.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, остеоартроз, провоспалительные цитокины, олигомерный матриксный протеин хряща.

Частое сочетание остеоартроза и аутоиммунного тиреоидита было основанием для установления влияния заболеваний при сочетанном течении. Изучали состояние и роль олигомерного матриксного протеина хряща, который рассматривают в качестве маркера состояния хрящевой ткани, и провоспалительных цитокинов - ФНО- α и ІЛ-2. Обследовано 54 пациента с аутоиммунным тиреоидитом, который в 35 случаях протекал на фоне остеоартроза (основная группа). Функциональное состояние щитовидной железы у 79,6% пациентов основной группы и 77,9% группы сравнения соответствовало гипопункции; в других случаях сохранялось эутиреоидное состояние. Рентгенологическое исследование суставов выявило 1-ю стадию заболевания у 24,1 % пациентов, 2-ю - у 53,7% и 3-ю - у 22,2 %. В работе установлено увеличение в 2,6 раза уровня ФНО- α при коморбидности аутоиммунного тиреоидита и остеоартроза по отношению к норме, против 1,3 раза при изолированном аутоиммунном тиреоидите. Показатель ІЛ-2 также превышал контрольные величины (в 1,5 раза), однако не имел отличий между группами. Величина олигомерного матриксного протеина хряща у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и остеоартрозом превышала контроль в 2,3 раза и зависела от тяжести морфо-

логических изменений в суставе. Однако не установлено ее зависимости от выраженности воспалительных изменений в суставах и функциональной активности щитовидной железы. Таким образом, показатели ФНО- α и ИЛ-2 можно использовать при установлении активности воспалительного процесса и выраженности аутоиммунного компонента, а содержание олигомерного матричного протеина хряща – для оценки состояния хрящевой ткани и эффективности терапии остеоартроза.

Summary

HORMONAL RELATIONSHIPS AND PATHOGENETIC LINKS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND OSTEOARTHRISIS

Pasiyeshvili L.M.

Key words: autoimmune thyroiditis, osteoarthritis, pro-inflammatory cytokines, cartilage oligomeric matrix protein.

The frequent combination of osteoarthritis (OA) and autoimmune thyroiditis (AIT) was the basis for studying reciprocal effects of diseases in the course of this comorbidity. The state and role of the cartilage oligomeric matrix protein (COMP), which is considered a marker of the state of cartilaginous tissue, and pro-inflammatory cytokines-TNF- α and IL-2, have been investigated. Fifty-four patients with AIT were examined, which in 35 cases occurred against OA (main group). Functional state of thyroid gland in 79.6% of the patients in the main group and 77.9% in the comparison group was assessed as hypofunction. In other cases, the euthyroid state was maintained. X-ray examination of the joints revealed the first stage of the disease in 24.1% of patients, the second stage in 53.7% patients, and the third stage in 22.2% of patients. An increase in 2.6 times of the level of TNF- α with comorbidity of AIT and OA in relation to the normal state was established in the work, against 1.3 times with isolated AIT. The IL-2 index also exceeded the control values (by 1.5 times), but did not differ between the groups. The value of COMP in the patients with AIT and OA increased in 2.3 times and depended on the severity of morphological changes in the joint. However, its dependence on the severity of inflammatory changes in the joints and functional activity of the thyroid gland was not established. Thus, the indices of TNF- α and IL-2 can be used in evaluating the activity of the inflammatory process and the expression of the autoimmune component, and the content of COMP for assessing the state of the cartilaginous tissue and the effectiveness of OA therapy.

УДК 617.3:616.72-018.3-003.84

Піонтковський В.К.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ОСТЕОХОНДРОЗ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

КЗ «Рівненська обласна клінічна лікарня», м. Рівне

У статті було проведено визначення біохімічних маркерів стану сполучної тканини у пацієнтів різного віку при остеохондрозі поперекового відділу хребта. У першій групі пацієнтів вміст глікопротеїнів був збільшений на 36,8 %, другий – на 71,9 %, третій – на 91,2 %, четвертій – на 78,9 %. Вміст хондроїтинсульфатів у сироватці крові першої групи пацієнтів був збільшений у 2,26 рази, другої – у 3,68 рази, третьої – у 3 рази, четвертої – у 4,29 рази. Було встановлено відмінності вмісту хондроїтинсульфатів в першій та 2,3 та 4 групах хворих. Вміст в крові хондроїтинсульфатів у другій групі була збільшена на 62,3 %, у третій – на 34,4 %, у четвертій – на 89,6 %. Загальні глікозаміноглікани були збільшені лише у 3-й групі пацієнтів на 11,2 %. Вміст хондроїтин-6-сульфату в першій групі хворих був збільшений на 42,3 %, у другій – на 44,2 %, третій – на 47,1 %, четвертій – на 62,5 %. Вміст хондроїтин-4-сульфату також збільшувався з віком. Збільшення вмісту глікопротеїнів в сироватці крові відбувалося у всіх вікових групах, що свідчить про запальний процес, ступінь якого не залежала від віку. Вміст хондроїтинсульфатів в крові хворих збільшувався з віком за рахунок хондроїтин-6-сульфату, в найстаріших групах – хондроїтин-4-сульфату, що зумовлено найбільшим ступенем деструкції хрящової і кісткової тканини поперекового відділу хребта.

Ключові слова: сполучна тканина, вік, остеохондроз, глікопротеїни, хондроїтинсульфати, хондроїтин-6-сульфат, хондроїтин-4-сульфат.

Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи за 2016–2018 рр. “Дослідити структурно-метаболичні порушення у м'язовій та сполучній тканинах у хворих на дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта та вплив на них коморбідної патології”, № держреєстрації 0116U001085.

Вступ

Питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта є предметом пильної уваги сучасної ортопедії [1,2,3]. Особливу актуальність має проблема пошкодження хребта дистрофічного генезу, що приносять страждання найбільш численній категорії хворих. Відомо, що багато поширених захворювань хребта виникають і ро-

звиваються в результаті поєднання генетичних впливів та впливу середовища. Остеоартрози і остеохондрози хребта відносяться до числа мультифакторіальних захворювань, у генезі яких провідну роль відіграють як середовищні (стресові) фактори, так і порушення структури скелета [4]. В свою чергу, лікування патології хребта у людей похилого і старечого віку набуває все більшої актуальності з кожним десятиріччям у зв'язку з демографічними процесами, що відбу-