

7. Чехонин В.П. Моноклональные антитела к нейронспецифическим белкам. — М.: Медицина, 2007. — 344 с.
8. Catharina Nygren de Bousard. S100 in mild traumatic brain injury // *Brain Injury*. — 2004. — Vol.18, №7. — P. 671-683.
9. Changping Y., Williams J. Detection of protein biomarkers using high-throughput ELISA following focal ischemic brain injuries in rats // *Brain Injury*. — 2008. — Vol. 22, №10. — P. 123-732.
10. DeVries H.E., Blom-Roosemalen M.C., Oosten M.V., et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro // *J. Neuroimmunol.* — 2003. — № 64. — P. 37-43.
11. Downen M., Amaral T.D., Hua L.L., et al. Neuronal death in cytokine-activated primary human brain cell culture: role of tumor necrosis factor- α / M. Downen, T.D. Amaral, L.L. Hua et al. // *J. Glia*. — 2003. — Vol.28, №2. — P.114-127.
12. Kępa L., Adamek B., W. Stolarz W. Diagnostic value of tumor necrosis factor- α (TNF- α) determination in cerebrospinal fluid (CSF) in the course of neural infections // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 1998. — Vol.32, №3. — P. 33-42.
13. Lamers K.J. Protein S100, NSE, myelin basic protein (MBP), and glial fibrillary acid protein in CSF and blood of neurological patients // *Brain Res.Bull.* — 2003. — Vol.15, №7. — P. 261-264.
14. Meynaar I.A., Straten H.M. Serum NSE predict out-come in post-anoxic coma // *Intensive Care Med.* — 2003. — Vol. 29, №9. — P. 189-195.
15. Shevach E., Weiner H., Tuohy V. New aspects of morphofunctional microglial structure / E. Shevach, H. Weiner, V. Tuohy // *J. Neuroimmunol.* — 1999. — Vol.90, №1. — P. 5-6.
16. Salter N., Knowels R.G. Inflammatory mediator stimulation of astrocytes and meningeal fibroblasts induces neuronal degeneration via the nitridergic pathway // *J. Neurochem.* — 1999. — Vol. 64. — P. 266-276.
17. Sojka P. Occurens of post-traumatic stress-related symptoms at follow-up and serum levels of 100B and NSE in acute phase // *Brain Inj.* — 2006. — Vol.20, №6. — P. 613-620.
18. Xiao B.G., Bai X.F., Zhang G.X., et al. Shift from anti- to proinflammatory cytokine profiles in microglia through LPS- or IFN- γ -mediated pathway // *Neuroreport*. — 1996. — Vol.12, № 7 (12). — P. 1893-1898

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания,1, ИГМУ, кафедра микробиологии, e-mail: vizlobin@mail.ru
Злобин Владимир Игоревич — заведующий кафедрой, акад. РАМН, д.м.н., проф.
Конькова-Райдман Алена Борисовна — ассистент, к.м.н.

© ДОБРЮЛОВ М.Ю., АРТЕМОВА Н.Э., САЙФУТДИНОВ Р.И., БУТРОВА О.В. — 2011
УДК: 616.5-002.525.2:616.441-002

ПОРАЖЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Максим Юрьевич Добролюбов¹, Наталья Эдуардовна Артемова²,
Рустам Ильхамович Сайфутдинов², Ольга Викторовна Бугрова²

(¹Оренбургская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. А.М. Чевычалов, эндокринологическое отделение, зав. — В.А. Елпатова; ²Оренбургская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. В.М. Боев, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, зав. — д.м.н., проф. Р.И. Сайфутдинов)

Резюме. У 105 больных системной красной волчанкой (СКВ) на основании комплексного клинко-лабораторного обследования оценили поражение щитовидной железы (ЩЖ), его варианты, функциональное состояние органа для определения прогностической значимости тиреоидной патологии при СКВ. Тиреоидное поражение констатировано у 33 (31,4%), наиболее часто — аутоиммунный тиреоидит. Показано, что поражение ЩЖ при СКВ, в частности АИТ с исходом в гипотиреоз, является фактором риска атеросклероза вследствие возникновения эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сосудистой артериальной стенки, утолщения ее интимо-медиального слоя и формирования атеросклеротических бляшек.

Ключевые слова: системная красная волчанка, поражение щитовидной железы, прогноз.

THYROID LESION AND ITS PROGNOSTIC VALUE AT THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

M.U. Dobrolubov¹, N.E. Artemova², R.I. Saifutdinov², O.V. Bugrova²
(¹Orenburg Clinical Regional Hospital; ²Orenburg State Medical Academy)

Summary. In 105 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) on the basis of complex clinic and laboratory investigation have estimated a thyroid lesion, its variants, functional condition for an estimation of the prognostic importance of a thyroid pathology at SLE. The thyroid lesion is ascertained at 33 (31,4 %), are the most frequent — an autoimmune thyroiditis. It is shown that thyroid lesion at SLE, in particular autoimmune thyroiditis with an outcome in a hypothyroidism, is risk factor of an atherosclerosis owing to occurrence of endothelial dysfunction, vascular arterial wall remodelling, a thickening of its intimo-medial layer and formation of atherosclerotic plaques.

Key words: systemic lupus erythematosus, thyroid lesion, prognosis.

Вовлечение в иммунный процесс щитовидной железы (ЩЖ) при системной красной волчанке (СКВ) встречается нередко, обусловлено поражением её различными антителами, не специфичными по отношению к железе, но часто выявляемыми при СКВ, — антикардиолипидными, к гладкой мускулатуре и ДНК. Результатом выраженной агрессивности аутоиммунного процесса является также снижение тиреоидной функции [3, 4], констатируемое в среднем у 3,9-23% больных СКВ. Исследования, посвященные тиреоидной патологии и функции ЩЖ при СКВ, часто оценивают лишь некоторые стороны этого вопроса, больше касающиеся структурно-морфологических изменений самой ЩЖ, без учета полноты клинко-лабораторной и иммуноло-

гической активности СКВ. Поражение ЩЖ у больных СКВ редко диагностируется и учитывается в клинической практике. Между тем, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, в том числе и их субклинические формы, могут быть факторами риска развития ИБС не только в связи с липидными нарушениями и влиянием на АД, но и в связи с коагуляционными и микроциркуляторными изменениями [7]. Учитывая значительное увеличение риска сердечно-сосудистой летальности при СКВ, особенно у пациентов молодого и среднего возраста по данным проспективных наблюдений [9, 10], изучение этого вопроса представляется особенно актуальным.

Целью работы явилось уточнение особенностей поражения, функционального состояния щитовидной

железы (ЩЖ) в зависимости от клинического течения СКВ для оценки прогностической значимости тиреоидной патологии.

Материалы и методы

Обследовано 105 больных с достоверной СКВ. Диагноз СКВ верифицировали на основании диагностических критериев Американской ассоциации ревматологов (1982). Оценка клинической активности проводилась согласно критериям В.А. Насоновой (1972) и в баллах по SLEDAI-K2. Использовался индекс повреждения SLICC/ACR DAMAGE INDEX. Все больные выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

Среди обследованных 98 (93,3%) женщин в среднем возрасте $37,3 \pm 13,1$ лет и давностью болезни $8,4 \pm 6,9$ года, II степенью активности и хроническим течением — 59 (56,2%). Средняя степень активности по индексу SLEDAI-K2 была $10,8 \pm 6,8$, индекс повреждения SLICC/ACR — $1,9 \pm 1,7$. У всех обследованных больных выявлены характерные для СКВ, системные проявления болезни.

Помимо общепринятого обследования всем больным иммуноферментным методом проводилось определение антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреоидной пероксидазе (ТПО), гормонов ЩЖ (Т3 и Т4), тиреотропного гормона (ТТГ); оценивали уровень С3 и С4 компонентов комплемента и Ig A, M, G турбидиметрически при длине волны 340 нм на аппарате Кобас Интегра.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ осуществляли путем дуплексного сканирования с использованием импульсно-волнового доплеровского режима и в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). Оценивали эхографические размеры ЩЖ: раздельно для правой и левой долей — поперечный (ширину) и продольный (длину) размеры, толщину, объем, толщину перешейка, объем всей железы, максимальную и минимальную скорости кровотока и индексы сосудистого сопротивления.

Для оценки прогностической значимости поражения ЩЖ у больных СКВ было проведено исследование функции эндотелия, ультразвуковое определение толщины интимо-медиадного (ТИМ) сегмента общей сонной артерии. Оценивали эндотелийзависимую (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) с нитроглицерином с помощью высокочастотных линейных датчиков 7-12 МГц ультразвукового сканера «Aplio XG» («Toshiba», Япония) на области правой плечевой артерии (ПА).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимые с группой больных по возрасту и полу.

Полученные материалы были подвергнуты статистической обработке в программе Statistica 6.0 (фирмы StatSoft Inc.). Использовался Z-критерий, коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 105 обследованных больных с СКВ какие-либо изменения ЩЖ выявлены у трети 33 (31,4%), $p = 0,0001$, что было статистически значимо выше популяционного уровня по Оренбургской области на 2011 год (2%). Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был у 19 (57,6% среди всей тиреоидной патологии и 18,1% по отношению к СКВ); у 5 (15,2%) — узловой зоб — 1-ой (у 4) и 2 — ей (у 1) степени; в единичных случаях — диффузный 1 (3,0%) и смешанный зоб — 2 (6,1%).

Таким образом, доминирующей патологией ЩЖ при СКВ ожидаемо оказался АИТ. Частота его в нашем исследовании (18,1%) была несколько выше, чем в других популяциях: в частности, у корейских пациентов с СКВ тиреоидит Хашимото был у 9,5% [11]; по данным E. Biro с соавт., распространенность тиреоидита Хашимото

при СКВ оказалась в 90 раз выше, чем среди населения в целом [8].

С функциональной точки зрения у больных СКВ с тиреоидной патологией отмечалась преимущественно сниженная (57,6%) и, реже, нормальная функция ЩЖ (42,4%). Гипотиреоз был чаще субклинический (8 — 24,2%) и легкой степени (6 — 18,2%), реже — средней степени тяжести (5 — 15,2%). Снижение функции ЩЖ отмечалось исключительно у больных с АИТ. Еще в 6 (18,2%) случаях, когда не удалось выявить какую-либо патологию ЩЖ, также был верифицирован гипотиреоз — легкий (у 2) и субклинический (у 4). Снижение тиреоидной функции может быть обусловлено стойкой высокой активностью процесса при СКВ, многолетним приемом глюкокортикостероидных гормонов и базисных препаратов [4].

У больных с тиреоидной патологией возраст оказался более значительным ($33,1 \pm 12,0$ и $27,5 \pm 1,8$ — без тиреоидной патологии, $p < 0,05$), за счет преобладания женщин в возрасте более 45 лет: 51,3% против 31,8% ($p < 0,05$). Давность болезни, течение и степени активности были сопоставимы. Индекс повреждения SLICC/ACR в группе с поражением ЩЖ был значимо выше, чем у больных без патологии органа — $2,5 \pm 1,7$ и $1,6 \pm 1,5$ ($p = 0,002$). По количеству больных, позитивных по антителам к денатурированной ДНК, эритроцитам (в пробе Кумбса), наличию криоглобулинемии и гипоккомплементии компонентов комплемента С3 и С4, группа пациентов с поражением ЩЖ значимо превышала таковую без патологии органа. Количественная оценка обнаружила отчетливую тенденцию к росту уровня ЦИК, Ig M и снижению компонента комплемента С4 у больных с поражением ЩЖ. В этой группе преобладали поражения суставов (79,5% и 49,9%, $p = 0,05$), легких (63,7% и 51,4%, $p > 0,05$, соответственно), серозных оболочек (39,4%, 3,0% и 3,0%, 0% — соответственно, $p < 0,05$), лихорадка (23,1 против 15,1%, $p > 0,05$), полинейропатия (36,4% и 23,6%, $p > 0,05$, соответственно), LE-клеточный феномен (45,4% и 30,5%, $p < 0,05$), лейкопения и тромбоцитопения (21,2% и 5,5% — $p < 0,05$, соответственно), тромбоз (12,8% и 4,5%, $p > 0,05$, соответственно), очевидно вследствие более частого наличия антифосфолипидного синдрома (АФС) (36,4% и 23,6%, $p > 0,05$).

Пациенты с АИТ имели статистически значимо более высокую степень активности, уровень фибриногена и СРБ (отличающийся от подгрупп с другими вариантами тиреоидной патологии со степенью, близкой к достоверности). Ожидаемо степень активности по SLEDAI K2 была также выше в подгруппе АИТ, чаще отмечался ДВС-синдром и АФС. По мнению большинства исследователей, аутоиммунное поражение ЩЖ в ряде случаев манифестирует вследствие появления антител к антигенам щитовидной железы [12], что подразумевает значительную активность иммуно-воспалительного процесса при СКВ [6].

Среднее содержание **трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) и ТТГ** в целом по группе больных СКВ имело тенденцию к повышению. У пациентов с тиреоидной патологией уровни Т3 и ТТГ были статистически значимо выше, что свидетельствовало о нарушении тиреоидной функции, уровень Т4 не отличался от контроля. Содержание тиреоидных гормонов и ТТГ у больных, не имевших поражения ЩЖ, было сопоставимо по уровню со средним значением параметров у больных СКВ в целом по группе. У больных с АИТ уровни Т3 и ТТГ были выше контроля, последний — статистически значимо, Т4 — сопоставим с контролем. При наличии узлового, диффузного и смешанного зоба отмечалось значимое повышение Т3; Т4 также был повышен (статистически значимо — у больных диффузным и смешанным зобом), уровень ТТГ имел тенденцию к снижению, отражая тенденцию к гиперфункции ЩЖ. У пациентов с гипотиреозом отмечалось закономерное повышение ТТГ.

Каких-либо закономерных изменений в отношении тиреоидных гормонов и ТТГ в зависимости от степени

активности, течения и давности СКВ мы не обнаружили. Очевидно, изменения гормонов могли быть в большей степени связаны не с клиническими характеристиками болезни, а с фактом присутствия в той или иной группе пациентов с тиреоидным поражением.

Значения **анти tireоидных антител** (к ТГ и ТПО) в целом по группе СКВ были выше контроля (6-7 — кратно антитела к ТГ и более — $57,5 \pm 186,9$ Ед/мл, чем 10-кратно — антитела к ТПО — $85,0 \pm 229,1$ мЕд/мл). Статистически значимый рост при сравнении с контролем антитела к ТГ и антитела к ТПО был в группе тиреоидной патологии. У пациентов с СКВ, не имевших изменений ЩЖ, также имелось увеличение антител к ТГ (двукратно) и антител к ТПО (семикратно). Антитела к ТГ были повышены у 12 (16,7%), к ТПО чаще — у 22 (30,5%), в связи с чем суммарное повышение антител к ТПО оказалось выше, чем антител к ТГ. Одновременный рост антител двух генераций был у 8 (11,1%) из 72 больных СКВ, не имевших патологию ЩЖ.

Пациенты с повышенным уровнем анти tireоидных антител имели статистически значимо более низкую давность СКВ; чаще имелось острое (достоверное) и подострое (недостоверно), статистически значимо реже — хроническое течение СКВ. Степень активности болезни была выше. С увеличением степени активности наблюдалось отчетливое увеличение и содержания антител, как к ТГ, так и к ТПО. Особенно значительное (более, чем 10-кратное) увеличение отмечено при III-ей, а антитела к ТПО — уже и при II-ой степени активности. Это подтверждалось взаимосвязью антител к ТГ с СРБ ($r=0,28$; $p=0,04$). Вероятно, взаимосвязь высокой воспалительной активности СКВ могла быть обусловлена и более значительной иммунологической активностью болезни [5, 6]: больные с повышенным уровнем антител к ТГ и ТПО статистически значимо чаще имели гипокомплементию по С3 компоненту, значимо более низкое содержание С4 компонента комплемента, более высокий уровень антител к b2 ГП, фактора Виллебранда, имелась тенденция к более частой встречаемости (в 1,5 раза) антител к ДНК, к кардиолипину и IgM, криоглобулинемии и гипокомплементии по С4 компоненту.

Клинико-лабораторные и иммунологические особенности СКВ без явной тиреоидной патологии, но с наличием повышенного титра анти tireоидных антител, корреляция уровня антител к ТПО с ТТГ ($r=0,34$; $p=0,01$), очевидно, позволяют обсуждать возможность дальнейшего возникновения аутоиммунного поражения ЩЖ. Статистически значимая гипокомплементия прежде всего по С4 компоненту комплемента подразумевает активацию комплемента по классическому пути, не исключается также и альтернативный путь в связи с более частым низким уровнем и С3 компонента комплемента, что в любом случае запускает активную иммунную реакцию. Можно согласиться с мнением ряда авторов, что обнаружение высокого уровня антител к ткани ЩЖ у больных СКВ может помочь в раннем выявлении патологии щитовидной железы [12, 13].

Оценка **ультразвуковой картины ЩЖ** показала, что у больных СКВ без тиреоидной патологии имелась тенденция к увеличению продольных и поперечных размеров ЩЖ. При наличии различных изменений ЩЖ описанное увеличение линейных и объемных параметров органа было достоверным, что сопровождалось снижением максимальной и минимальной скоростей кровотока без изменения сосудистого сопротивления, при АИТ — снижением эхогенности паренхимы органа.

Оценка дисфункции эндотелия (ДЭ) проведена у 72 больных СКВ, не имевших патологии ЩЖ ($n=51$ — 1 группа) и с патологией ЩЖ ($n=21$ — 2 группа). Группы были составлены по признаку сопоставимости по возрасту, давности и активности заболевания, средней дозе принимаемых глюкокортикоидов и цитостатиков, отягощенной наследственности по кардиоваскулярной патологии, отсутствия кардиоваскулярных событий в анамнезе, традиционным факторам риска атеросклероза,

исключая недостоверно более выраженные нарушения липидного обмена в группе больных без тиреоидной патологии.

Учитывая данные литературы о значимости параметров активности, прежде всего содержания СРБ, а также уровня фибриногена, как факторов риска атеросклероза [5], мы оценили эти показатели, а также фактор Виллебранда (ФВ), как маркер ДЭ, в соответствующих группах больных. Маркер эндотелиального повреждения и его дисфункции — фактор Виллебранда был во всех трех группах статистически значимо повышен в связи с поражением сосудистой стенки, свойственной СКВ, но более всего — в подгруппе больных гипотиреозом ($n=11$). Вероятнее всего, это было связано со значительной активностью СКВ у больных АИТ и гипотиреозом. В группах с поражением ЩЖ и гипотиреозом был также статистически значимо увеличен уровень СРБ — показателя воспаления и предиктора риска сосудистых осложнений [5]. Концентрация СРБ и фибриногена также была максимальной в группе с гипотиреозом.

ДЭ была диагностирована у 48 (67%) обследованных больных СКВ. Не выявлено статистически значимой зависимости нарастания степени ДЭ от возраста, давности и активности процесса. В первой группе ДЭ была у 36 (71%), во 2-й группе — у 12 (57%) и подгруппе с гипотиреозом — у 7 (63%).

Признаки **эндотелийзависимой эндотелиальной дисфункции** констатированы во всех трех группах больных СКВ. Исходно меньший диаметр плечевой артерии наблюдался в группе с гипотиреозом, который отличался достоверно и от группы без поражения щитовидной железы. Достоверно в этих двух группах отличались и вазодилатация по диаметру плечевой артерии через 1 и 5 минут после окклюзии манжетой, она была значимо меньше у больных гипотиреозом, что свидетельствует о ремоделировании сосудистой стенки, препятствующем нормальной динамике просвета сосуда в условиях гиперемии. Прирост максимальной систолической скорости через 1 минуту в группе гипотиреоза был наименьшим, через 5 минут после окклюзии наблюдалось парадоксальное уменьшение систолической скорости, свидетельствующее о более значительных функциональных нарушениях эндотелия с истощением вазодилаторных механизмов. Индекс-маркер систолической гиперемии также был статистически значимо ниже в группе с гипотиреозом по сравнению только с группой без тиреоидной патологии.

Аналогичная наиболее неблагоприятная динамика диаметра просвета плечевой артерии в группе гипотиреоза прослеживалась на фоне определения **эндотелийнезависимой вазодилатации (нитроглицерин-зависимой вазодилатации)**. Наблюдалось статистически значимое снижение процента прироста диаметра сосуда на 1 минуте после приема нитроглицерина. Индекс реактивности также был минимальным в группе с поражением ЩЖ и гипотиреозом, максимальным в группе без тиреоидной патологии. При сопоставлении данных прироста систолической скорости (V_s) через 1 мин после дачи нитроглицерина (НГ) к исходной выявлена наиболее неблагоприятная динамика в группе тиреоидной патологии и гипотиреоза, поскольку прирост оказался достоверно ниже контроля, тогда как в группе СКВ без тиреоидной патологии был меньше контроля. Скорость через 5 мин после пробы с НГ в группе без тиреоидной патологии несколько снизилась, но статистически значимо не отличалась от контроля, самые выраженные изменения сохранялись в группе больных с гипотиреозом, где также были ниже исходной и скорости через 1 мин после НГ.

Для однородности подсчета изменения пиковой систолической скорости на 1 минуте после окклюзии, нами предложен индекс систолической гиперемии (ИСГ), который является отношением: $ИСГ = V_s \% / ЭЗВД \%$, где $V_s \%$ — отношение пиковой систолической скорости в ПА после окклюзии на 60 с к исходной пиковой систолической скорости, ЭЗВД % — отношение диаметра ПА после окклюзии на 60 с к исходному диаметру ПА.

Значения данного индекса снижались от 1-й группы больных к 3-й и в группе с гипотиреозом были самыми низкими. Отмечалась обратная взаимосвязь индекса систолической гиперемии и ТИМ ($r=-0,35$, $p<0,05$).

Для усреднения показателей максимальной конечной диастолической скорости кровотока нами предложен подсчет индекса диастолической гиперемии (ИДГ) по формуле: $ИДГ = Vd \% / ЭЗВД \%$, где $Vd \%$ — отношение максимальной конечной диастолической скорости кровотока в ПА после окклюзии на 60 с к исходной максимальной конечной диастолической скорости, $ЭЗВД \%$ — отношение диаметра ПА после окклюзии на 60 с к исходному диаметру ПА.

Самый низкий показатель ИДГ был в группе с тиреодной патологией, а самый высокий в группе с гипотиреозом. Индекс диастолической гиперемии прямо коррелировал с уровнем общего холестерина ($r=0,35$, $p<0,05$), фактором Виллебранда ($r=0,27$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,34$, $p<0,05$).

Таким образом, процент прироста при ЭЗВД на 1 минуте в группе с гипотиреозом мало отличался от группы без тиреодной патологии, тогда как прирост при ЭНВД на 1 минуте здесь был выше, что может свидетельствовать о преобладании в патогенезе ДЭ у больных СКВ с гипотиреозом факторов, повреждающих сам эндотелий. Эти данные подтверждаются тем, что в группе тиреодной патологии параметры липидного спектра были изменены меньше, однако у этих больных был также достоверно более значительный фактор Виллебранда, с одной стороны — маркер дисфункции эндотелия, с другой — признак более тяжелого поражения сосудистой стенки в условиях системного васкулита вследствие более значительной клинической и иммунологической активности СКВ. Интересно, что большая степень прямой связи ДЭ при СКВ отмечалась с ФВ и СРБ ($r=0,13$ и $r=0,22$), чем с уровнем ОХС ($r=0,01$), хотя указанные связи и не были статистически значимыми.

Предположение о более значительных морфологических изменениях сосудистой стенки при гипотиреозе, сделанном на основании данных ЭЗВД и ЭНВД, подтвердилось при оценке ТИМ **сонных артерий**. Была обнаружена неровность внутреннего контура сосудов за счет неравномерного утолщения комплекса интима-медиа, подобное явление имело у абсолютного большинства (75%) с гипотиреозом, у 55% и у 45% больных при наличии и отсутствии тиреодной патологии соответственно. У 50% больных с гипотиреозом отмечалось очаговое нарушение дифференцировки сосудистой стенки на слои вследствие её ремоделирования [2]. Аналогичные явления у больных 2 группы был в 35%, а в 1 группе — в 25% случаев. В связи с этим ТИМ оказалась наиболее высокой у больных с гипотиреозом — $0,65 \pm 0,2$ см. В группах

без тиреодной патологии и с поражением ЩЖ ТИМ была меньше и составила $0,61 \pm 0,1$ см. Кроме неровности ТИМ сонных артерий в виде ее утолщения и ремоделирования сосудистой стенки, отмечалось также наличие атеросклеротических бляшек. В группе без тиреодной патологии они были обнаружены у двух больных (4%): у одной — в виде стенозирования просвета до 50% в диаметре в устьях внутренних сонных артерий (ВСА) с обеих сторон, у другой — стенозирование просвета до 40% в наружных сонных артериях с обеих сторон. ТИМ сонных артерий обеих больных составила 0,9 см. У 1 больной с патологией ЩЖ (5%) и гипотиреозом (9%) выявлена гемодинамически незначимая бляшка (25%) в просвете ВСА справа, в просвете левой ВСА бляшек не обнаружено, имелось утолщение стенок сосудов (ТИМ — 0,9 см). По данным корреляционного анализа поражение ЩЖ прямо статистически значимо коррелировало с УЗ-признаками атеросклероза в виде наличия бляшек в сосудах, качественных изменений артериальных сосудов ($r=0,26$, $p<0,05$). Хотя непосредственной взаимосвязи ТИМ и тиреодной патологии при СКВ не было, отмечалась обратная взаимосвязь индекса систолической гиперемии и ТИМ ($r=-0,35$, $p<0,05$). Индекс диастолической гиперемии прямо коррелировал с уровнем общего холестерина ($r=0,35$, $p<0,05$), фактором Виллебранда ($r=0,27$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,34$, $p<0,05$). Интересно, что ТИМ не имело достоверной корреляции с дисфункцией эндотелия, более того, направленность этой взаимосвязи была отрицательной, как и с индексом повреждения СКВ — SLICC/ACR, что еще раз подчеркивает, что значимость в развитии атеросклероза при СКВ принадлежит не столько давности болезни, сколько параметрам активности болезни, в частности, — фактору Виллебранда и СРБ ($r=0,34$, $p<0,05$), а также липидным изменениям, нарушения которых закономерны у больных тиреодной патологией и гипотиреозом [1].

Таким образом, патология щитовидной железы является у трети (31,4%) больных системной красной волчанкой (СКВ), при этом превалирует аутоиммунный тиреоидит (18,1%). У больных СКВ без тиреодной патологии, имеющих повышенный титр антитиреоидных антител к тиреоглобулину и к тиреопероксидазе, отмечается достоверно более тяжелое течение СКВ и более значительная клинико-лабораторная активность болезни, низкое содержание С4 компонента комплемента, высокий уровень фактора Виллебранда. Поражение ЩЖ у больных СКВ, в частности АИТ с исходом в гипотиреоз, является фактором риска атеросклероза вследствие развития эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сосудистой артериальной стенки, утолщения ее интимо-медиального слоя и формирования атеросклеротических бляшек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Некоторые методологические аспекты комплексного ультразвукового исследования щитовидной железы (методическое пособие). — М., 2007. — 54 с.
3. Митьковская Н.П. Функциональное состояние щитовидной железы у больных ревматоидным артритом и волчанкой в процессе проведения криоплазмафереза с плазмасорбцией // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы юбил. науч. конф. — Минск, 2001. — Ч.2. — с. 9-11.
4. Митьковская Н.П., Досин Ю.М., Борис А.М. Функциональное состояние щитовидной железы и глюкокортикоидная активность коры надпочечников у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой в процессе проведения криоплазмафереза с плазмасорбцией // Бел. мед. журнал. — 2003. — №3. — С. 55-59.
5. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
6. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2004. — 640 с.
7. Шрейбер В. Патофизиология желез внутренней секреции. — Прага, 1987. — 493 с.
8. Biro E., Szekanecz Z., Czirjak L., et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. // Clin. Rheumatol. — 2006. — Vol. 25. — P. 240-245.
9. Bjornadal L., Yin L., Granath F., et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. // J Rheumatol. — 2004. — Vol. 31. — P. 713-719.
10. Cook R.J., Gladman D.D., Pericak D., Urowitz V.B. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. // J. Rheumatol. — 2000. — V. 8. — P. 1892-1895.
11. Park D.J., Ono C.S. and Lee S.H.: Thyroid disorders in Korean SLE patients. // Scand. J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 24 (1). — P. 13-17.
12. Vianna J.E., Haga H.J., A Sherson R.A., et al. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 SLE patients. // J. Rheumatol. — 1991. — Vol. 18. — P. 193.
13. Zakeri Z., Sandooghi M. Thyroid Disorder in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Southeast Iran. // Shiraz E-Medical Journal. — 2010. — Vol. 11(1). — [medline].

Информация об авторах: Добролюбов Максим Юрьевич — эндокринолог,
Артемова Наталья Эдуардовна — к.м.н., ассистент кафедры,
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой,
Бугрова Ольга Викторовна — д.м.н., профессор, bugrov@pochta.ru

© ОСИПЕНКО М.Ф., СКАЛИНСКАЯ М.И., БИТХАЕВА М.В. — 2011
УДК 616.361+616-018.2-007.17

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА И СИНДРОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Марина Федоровна Осипенко, Мария Игоревна Скалинская, Мария Вячеславовна Битхаева
(Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. М.Ф. Осипенко, Центральная научная
исследовательская лаборатория, зав. — проф., д.м.н. М.Г. Пустоветова)

Резюме. Обследовано 177 пациентов с функциональной патологией билиарного тракта, из них 117 пациентов с различной степенью выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), которые включены в основную группу. Пациенты без признаков НДСТ (60 человек) составили группу сравнения. Выявлено, что синдром НДСТ у пациентов с функциональной патологией билиарного тракта ассоциирован с большей выраженностью билиарной боли, гипокINETическим характером дискинезии желчевыводящего тракта, увеличением литогенных свойств желчи.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, функциональная патология билиарного тракта, желчный пузырь, дисфункция сфинктера Одди.

FUNCTIONAL BILIARY DISORDERS AT PATIENTS WITH SYSTEMIC ABNORMALITIES OF CONNECTIVE TISSUE

M.F. Osipenko, M.I. Skalinskaya, M.V. Bithaeva
(Novosibirsk State Medical University)

Summary. From 177 patients with a functional biliary disorders 117 patients had various degrees, which are included in the basic group. Patients without signs of undifferentiated connective tissue's dysplasia (60 persons) have made comparison group. We discovered, that undifferentiated dysplasia of connective tissue at patients with a functional biliary disorders was connected with more considerable pain, and with hypokinetic character of motor disorders of biliary tract, and changes of properties of bile.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, functional biliary disorders.

Под недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) понимают нозологически самостоятельный синдром мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов. В основном данный синдром диагностируется на этапе физикального обследования при комплексной оценке фенотипических маркеров. Строгих общепринятых морфологических и генетических критериев данного синдрома нет. Критическое число внешних фенотипических признаков, позволяющее диагностировать наличие НДСТ, по мнению разных авторов, колеблется от трех до шести [3].

Наиболее изучены аспекты влияния НДСТ на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы. С 1990 года в классификации сердечно-сосудистых заболеваний Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НУНА) введен термин «синдром дисплазии соединительной ткани сердца» [2,7,9,11].

В 2009 г. Комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов разработаны рекомендации по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани, где описаны внешние и висцеральные признаки наследственных нарушений соединительной ткани и ассоциированные с ними нарушения структуры и функции различных органов и систем [8].

Актуальность изучения различных аспектов НДСТ в гастроэнтерологии высока, поскольку и патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и НДСТ часто встречаются в популяции, а органы пищеварения отличаются высокой степенью коллагенизации. Билиарный тракт не является исключением. Тем более, что исследований, посвященных изучению его состояния и функционирования при НДСТ, крайне мало.

Среди заболеваний ЖКТ существенное место занимают функциональные расстройства. Не оказывая влияние на продолжительность жизни, они значительно снижают ее качество. В целом группа функциональных расстройств характеризуется наличием хронических рецидивирующих симптомов, которые нельзя объяснить структурными или биохимическими изменениями. В соответствии с международными критериями (Рим III, 2006) функциональные нарушения билиарной системы подразделяются на дисфункцию сфинктера Одди билиарного типа или панкреатического типа и функциональные расстройства желчного пузыря [14,15,17]. Общими диагностическими критериями данной патологии является наличие билиарной боли, для которой характерна локализация в эпигастриальной области или правом верхнем квадранте живота, длительность которой не менее 30 минут, интенсивность ее различна, нарушающая активность пациента. Боль не связана с перистальтикой кишечника, дефекацией и не купируется антацидами.

Учитывая высокую распространенность обоих состояний, а также их малую изученность, сформулирована **цель исследования:** изучить фенотипические признаки и клинические особенности течения функциональной патологии билиарного тракта у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы

Работа соответствовала критериям одномоментного сравнительного когортного исследования. Методом сплошной выборки в исследование включено 177 пациентов с функциональной патологией билиарного тракта в возрасте от 16 до 55 лет, (средний возраст 28,7±10,60