

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА И АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Л.М.Пасишвили, Н.М.Железнякова, Т.М.Пасишвили

Харьковский национальный медицинский университет, г.Харьков, Украина

Сочетанное течение остеоартроза (ОА) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) сопровождается повышением содержания интерлейкина-8 и олигомерного матриксного протеина хряща (СОМР). Уровень СОМР не зависит от активности процесса в периапартулярных тканях и функционального состояния щитовидной железы, но коррелирует с тяжестью рентгенологических изменений в суставе. Данный показатель можно использовать в качестве критерия течения ОА и эффективности лечения.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, остеоартроз, интерлейкин-8, олигомерный матриксный протеин хряща.

Введение. Современный пациент представляет собой совокупность нозологических форм, которые могут потенцировать развитие одна другой или иметь «случайное» совпадение в данный момент у данного индивидуума. Так, существует много неспецифических этиологических и предрасполагающих факторов, взаимодействие которых в определенных условиях среды приводит к развитию различных по патогенезу заболеваний с включением многих органов и систем. Вторым немаловажным фактором является хронический рецидивирующий характер большинства неинфекционных заболеваний внутренних органов. В данном случае речь идет об изменении реактивности организма, возникающей на фоне вторичного иммунного дефицита и участия эндокринной системы в формировании нозологий [2, 3]. Этому могут способствовать не только объективные причины, например, аутоиммунный характер патологического процесса, но и субъективные предпосылки: поздно диагностируемое заболевание, неадекватное по объему лечение или рано прерванная терапия.

В качестве такого тандема можно рассматривать заболевания щитовидной железы (ЩЖ) и суставов, в частности, остеоартроз (ОА). При этом можно говорить, как о закономерности такого процесса, так и случайности совпадений. В первом случае, подтверждением влияния ЩЖ на формирование хряща являются работы, в которых показано, что рост и развитие хрящевой ткани существенно зависит от гормонального влияния: хондроциты имеют рецепторы к тиреоидным гормонам, внутриклеточное действие которых становится важным компонентом метаболизма хряща в норме и при патологии [1, 6].

Изменения хрящевой ткани при ОА сопровождаются клеточными нарушениями и дисбалансом компонентов внеклеточного матрикса (коллагена, протеогликанов, неколлагеновых протеинов), что опосредуется их усиленным разрушением при участии тканевых металлопротеиназ [5, 8, 10]. Выделенный маркер поражения хряща - олигомерный матриксный протеин хряща – cartilage oligomeric matrix protein (СОМР) является одним из неколлагеновых белков матрикса и преимущественно обнаруживается в ткани хряща; в значительно меньшем количестве протеин присутствует в связках, мениске и синовиальной мембране. Молекулы СОМР связывают между собой коллагеновые волокна, стабилизируя коллагеновую сеть в ткани хряща. При состояниях, сопровождающихся повреждением хряща, матриксные протеины попадают в синовиальную жидкость и затем в кровь [6, 9]. Выделение СОМР в кровь коррелирует с обменом в ткани хряща. Вероятнее всего это связано с тем, что молекула СОМР играет центральную роль в стабильности хрящевой ткани, и, следовательно, поступает в кровь до морфологически выраженного разрушения хряща [7].

Учитывая вышеизложенное, а также частоту встречаемости как аутоиммунного тиреоидита (от 8 до 11%), так и ОА (от 4,2 до 22,6%) в популяции, можно ожидать их сочетанного течения у довольно большого количества пациентов (артропатии регистрируются у 20-25% лиц с АИТ).

Цель исследования – определение содержания и роли СОМР у больных с сочетанным течением АИТ и ОА.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 49 больных с АИТ в возрасте от 23 до 52 лет (средний возраст – 35,4±4,7 лет) и длительностью

тью заболевания от 2 до 23 лет. Среди обследованных преобладали женщины (87,8%). В 31 случае (63,3%) АИТ протекал на фоне ОА (основная группа). Группу сравнения составили 18 больных с изолированным АИТ. Функциональное состояние ЩЖ как гипотиреоидное было отмечено у 24 больных основной группы (77,4%) и 13 пациентов (72,2%) группы сравнения. В остальных наблюдениях имело место эутиреоидное состояние (22,6% и 27,8% пациентов соответственно). Длительность анамнеза по АО находилась в диапазоне 2-14 лет. Диагноз устанавливали с учетом жалоб больных, данных анамнеза и результатов рентгенологического исследования. Выраженность болевого синдрома и утренней скованности оценивали по визуальной аналоговой шкале Хаскисона и бальной шкале оценки боли Ликерта.

С учетом содержания гормонов ЩЖ в сыворотке крови больные с эутиреоидным состоянием составили 19,4% в основной группе и в 22,2% – в группе сравнения. В остальных наблюдениях (80,6% и 77,8% соответственно) регистрировалось снижение функции ЩЖ легкой или средней степени тяжести.

Олигомерный матриксный протеин хряща исследовали с помощью набора COMP ELISA, предназначенного для количественного определения данного показателя в образцах сыворотки методом ИФА.

Активность воспалительного процесса оценивали по уровню интерлейкина-8 (ИЛ-8), величину которого устанавливали при проведении ИФА с использованием набора реактивов «Протеиновый контур» (СПб, Россия).

Для получения контрольных величин была сформирована группа из 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола.

Статистическая обработка материалов исследования проведена методами вариационной статистики с использованием пакетов программ Statsoft Statistica 8.0. и программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение. Проведенное обследование лиц основной группы позволило установить, что ОА в большинстве случаев проявлялся поражением суставов нижних конечностей. Так, из 31 больного с ОА и АИТ у 32,3% (10 пациентов) отмечено изолированное поражение коленных суставов, у 3 больных (9,7%) – тазобедренных; сочетанное поражение коленных и тазобедренных суставов диагностировано в 19,3% наблюдений (6 больных) и у 9 (29,0%) – коленных и голеностопных. Вовлечение в процесс мелких суставов верхних конечностей в сочетании с

поражением коленных суставов было зарегистрировано только у 3 больных (9,7%).

Интенсивность болевого синдрома по шкале Хаскисона находилась в следующих пределах: диапазон от 5 до 7 см отметило большинство пациентов (81,3 %) и только 3 (9,7%) имели диапазон от 8 до 9 см.

При оценке шкалы Ликерта сильная боль (4 балла) регистрировалась в 9 случаях (29,0%), боль умеренной интенсивности (3 балла) – у 20 больных (64,5%) и только 2 пациентов (6,5%) отмечали возникновение боли при выраженной физической нагрузке. Стартовая боль, длительностью до 15-20 минут, наблюдалась у 26 пациентов (81,3%). В 5 случаях (15,7%) – была кратковременной и исчезала в течение 10 минут после подъема с постели.

При рентгенологическом исследовании I стадия заболевания была определена у 8 больных (25,8%); II ст.- регистрировалась в 18 случаях (58,1%) и III рентгенологическая стадия – у 7 пациентов (22,6%).

Уровень ИЛ-8 в основной группе лиц имел достоверное повышение в сравнении с контролем и превысил его показатели более чем в 1,8 раза ($39,7 \pm 3,1$ пг/мл, при норме $21,4 \pm 2,1$ пг/мл). В группе сравнения с изолированным АИТ (18 больных) величина ИЛ-8 составила $29,1 \pm 1,7$ пг/мл. Т.е., у основной группы лиц было установлено достоверное повышение содержания ИЛ-8 по отношению к здоровым пациентам, что подтверждало наличие активного воспалительного процесса в периартикулярных тканях пораженных суставов. В то же время, повышенное содержания ИЛ-8 у больных с изолированным АИТ, по-видимому, может быть обусловлено латентным воспалительным процессом в щитовидной железе. Величина ИЛ-8 не коррелировала с функциональным состоянием ЩЖ, количеством и локализацией пораженных суставов, а также рентгенологической стадией заболевания. В то же время имелась прямая зависимость между уровнем ИЛ-8 и СОЭ ($p=0,34$), ИЛ-1 и СР-протеина ($p=0,43$).

Уровень COMP у больных основной группы составил $21,5 \pm 1,3$ пг/мл при контроле – $9,3 \pm 0,9$ пг/мл. При этом необходимо отметить, что выраженность воспалительных изменений в суставе и его компонентах (с учетом результатов клинического анализа крови и острофазовых показателей) не коррелировала с величиной COMP. Также не выявлено зависимости между величиной COMP и стадией функциональной активности щитовидной железы. В то же время, у больных с тяжелым поражением суставов (7 больных с 3-й рентгеноло-

гической стадией) данный показатель составил $27,3 \pm 1,1$ нг/мл, т.е отмечалась прямая зависимость уровня СОМР от тяжести морфологических изменений сустава ($n=0,42$). Вероятнее всего это обусловлено центральной ролью СОМР в стабильности хрящевой ткани, и, следовательно, его поступление в кровь усиливается при морфологически выраженном разрушении хряща.

В группе с изолированным АИТ величина СОМР не имела достоверных отличий от группы контроля ($10,7 \pm 1,1$ нг/мл), что подтверждало результаты анамнестического и клинического исследования.

В то же время необходимо отметить, что функциональное состояние ЩЖ не влияло на показатели ИЛ-8 и СОМР.

Заключение. Наличие АИТ можно рассматривать в качестве неблагоприятного фона формирования артропатий, что обусловлено не только иммунными нарушениями в организме при данной патологии, но и эндокринными изменениями, происходящими в результате нарушения функции щитовидной железы.

Частое сочетание остеоартроза и АИТ может быть результатом недостаточной выработки тиреоидных гормонов при снижении функции щитовидной железы, которые участвуют в метаболизме хряща.

Активный воспалительный процесс в перипателлярных тканях пораженного сустава сопровождается увеличением выработки ИЛ-8, что позволяет проводить динамическое наблюдение за течением заболевания.

При ОА у больных АИТ наблюдается увеличение содержания олигомерного матриксного протеина хряща, определяющего стабильность хрящевой ткани, что можно использовать в диагностике заболевания и определении выраженности деструктивных изменений в нем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стародубцева И.А. Проблемы диагностики и лечения больных остеоартрозом: обзор литературы // Вестник новых медицинских технологий.-2012.- №2.- Т.ХІХ.-С.391-392.
2. Amanda E. Nelson, Kelli D. Allen, Yvonne M. Golightly et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U.S. Bone and Joint Initiative Seminars in Arthritis and Rheumatism 43 (2014) 701–712
3. Andersson M., Jonsson N., Petersson I.F., Heinegard D., Saxne T. (2002) Diurnal variation of serum-COMP in individuals with knee pain and osteoarthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR

2002. Stockholm, 12-15 June 2002. Ann.Rheum.Dis., 61 (suppl.1):47-48.

4. Siebuhr AS, Wang J, Karsdal M, Bay-Jensen AC. Matrix metalloproteinase-dependent turnover of cartilage, synovial membrane, and connective tissue is elevated in rats with collagen induced arthritis // J. Transl Med. 2012 Sep 20;10:195. doi: 10.1186/1479-5876-10-195.
5. Galasso O., Familiari F., De Gori M., Gasparini G. Recent findings on the role of gelatinases (matrix metalloproteinase-2 and -9) in osteoarthritis // Adv Orthop.- 2012. –P. 217-230.
6. Garvican E.R., Vaughan-Thomas A., Clegg P.D., Innes J.F. (2010) Biomarkers of cartilage turnover. Part 2: Non-collagenous markers // Vet J.- 2010.-Vol.185(1).- P.43-49.
7. Crakic M., Mansson B., Geborek P., Saxne T. (2002) Serum-COMP decreases in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002. Ann.Rheum.Dis., 61 (suppl.1):Dis., 61 (suppl.1):45.
8. Sharma A.R., Jagga S., Lee S.S., Nam J.S. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis //Int. J. Mol. Sci. – 2013.- Vol. 14(10). P.19805-19830
9. Simon L.S. Osteoarthritis: a review // Clin.Conveston.- 1999.-Vol.2.-p.26-37.
10. Feyertag J., Habershauer G.F., Kittl E.M., Bauer K., Skoumal M., Dunky A. (2002) 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. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002. Ann.Rheum.Dis., 61 (suppl.1): 75.

PATHOGENETIC PARALLELS IN THE COMBINED PROGRESSION OF OSTEOARTHRITIS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Pasiieshvili L.M., Zheleznyakova N.M., Pasiieshvili T.M.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Combination of osteoarthritis (OA) and autoimmune thyroiditis (AIT) is accompanied by increased interleukin-8, and cartilage oligomeric matrix protein (COMP). The level of COMP does not depend on the activity of the process in the periarticular tissues and the functional state of the thyroid gland, but correlates with the severity of treatment effectiveness.

Keywords: autoimmune thyroiditis, osteoarthritis, interleukin-8, cartilage oligomeric matrix protein.