



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **16089** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
A61B 5/12МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС****ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕННЯ СУГЛОБІВ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ**

1

2

(21) u200601836

(22) 20.02.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Лисенко Григорій Іванович, Ткаченко Вікторія Іванівна

(73) КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА

(57) Спосіб діагностики ураження суглобів при гіпотиреозі шляхом визначення цитокінів, який **відрізняється** тим, що визначають TNF-а у сироватці

крові хворих з гіпотиреоїдною артропатією імунферментним методом за допомогою набору реагентів альфа-ФНП-ІФА-БЕСТ А-8756 (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Росія), при перевищенні показника TNF-а більше норми (<2,5 пг/мл) в 3-5 разів перебіг гіпотиреозу більш сприятливий, деструктивних змін суглобів немає, при підвищенні в 5-7 разів більше норми - діагностують ранні стадії наявності деструктивних змін в суглобах, а при перевищенні норми в 7 разів і більше - глибокі деструктивні зміни в суглобах, ймовірна наявність остеоартрозу.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до діагностики, ендокринології, ревматології і може бути використана з метою діагностики ступеня ураження суглобів у хворих на гіпотиреоз.

До теперішнього часу механізм виникнення суглобового синдрому у хворих на гіпотиреоз залишається до кінця не вивченим. Вважається, що внаслідок нестачі тиреоїдних гормонів відбувається порушення метаболізму та накопичення високогідрофільних глікозаміногліканів, глюкуронової та хондроїтинсірчаної кислот в усіх органах і тканинах, в тому числі і в суглобах, зумовлюючи виникнення муцинозного набряку [1]. Але роль імунологічних змін крові у розвитку деструктивних процесів в суглобах у таких хворих залишається не визначеною.

Існує декілька способів діагностики ураження суглобів при гіпотиреозі.

Відомий спосіб діагностики ураження суглобів за допомогою різних клінічних показників, анкет-опросників, аналогових шкал, але цей спосіб є досить суб'єктивним і не дозволяє визначити характер та ступінь деструктивних змін у суглобах на тканинному та клітинному рівнях, які спостерігаються у таких хворих ще до появи клінічних проявів.

Іншим способом діагностики ураження суглобів є рентгенологічне обстеження суглобів, але цей спосіб показує наявність виражених деструктивних змін в суглобах та не відображає змін на ранніх стадіях, до того ж він несприятливо впливає на організм обстежуваного [2].

Відомий спосіб діагностики ураження суглобів у хворих з гіпотиреозом аутоімунного генезу та при наявності супутньої патології суглобів, такої як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак системна склеродермія за допомогою імунологічного дослідження крові [3]. При цьому хворим проводиться дослідження показників клітинного та гуморального імунітету - рівнів Т- і В-лімфоцитів, імуноглобулінів А, М, Е, G, циркулюючих імунних комплексів. За ступенем пригнічення Т-супресорної ланки імунітету та підвищення показників гуморального імунітету визначають ступінь ураження суглобів у хворих з гіпотиреозом та супутніми захворюваннями сполучної тканини. Недоліком цього способу є те, що він не відображає вплив імунологічних змін крові на появу деструктивних змін в хрящі у хворих з гіпотиреозом без супутньої патології суглобів та у хворих з гіпотиреозом неімунного генезу (післяопераційним), не відображає ролі цитокінів у розвитку та прогресування деструктивних змін в суглобах у хворих з гіпотиреозом.

Найбільш близьким за сутністю та результатом, що досягається, є обраний нами за прототип спосіб діагностики ураження суглобів у хворих з гіпотиреозом аутоімунного генезу за допомогою визначення цитокінів. Цей спосіб полягає у тому, що для визначення ураження суглобів у хворих на аутоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом проводиться пункція суглоба з метою визначення рівня цитокіну інтерлейкіну-1 $\beta$  в синовіальній рідині [4]. За рівнем інтерлейкіну-1 $\beta$  встановлюють ступінь ураження

(13) **U**  
(11) **16089**  
(19) **UA**

суглобів. Недоліком цього способу є те, що він інвазивний, достатньо травматичний і потребує відповідної кваліфікації лікаря для проведення пункції суглобів. До того ж він не відображає ролі інших цитокінів у діагностиці ураження суглобів при артропатіях у хворих з гіпотиреозом, не розкриває ролі цитокінів у діагностиці ураження суглобів у хворих з післяопераційним гіпотиреозом.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити спосіб діагностики ураження суглобів у хворих з гіпотиреозом за допомогою визначення цитокінів, що дозволить підвищити діагностику деструктивних змін суглобів у хворих з гіпотиреозом на ранніх етапах.

Поставлена задача вирішується тим, що відповідно до відомого способу діагностики ураження суглобів у хворих з гіпотиреозом за допомогою визначення цитокінів, згідно з запропонованим рішенням, проводиться визначення рівня цитокіну TNF- $\alpha$  не в сироватчій рідині, а у сироватці крові хворого імуноферментним методом за допомогою набору реагентів альфа-ФНП-ІФА-БЕСТ А-8756 (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Росія). При показниках TNF- $\alpha$ , що перевищують норму ( $<2,5$  пг/мл) в 3-5 разів перебіг гіпотиреозу більш сприятливий, деструктивних змін суглобів немає. При підвищенні показника TNF- $\alpha$  більше норми в 5-7 разів діагностують ранні стадії наявності деструктивних змін в суглобах у хворих з гіпотиреозом. Якщо вміст TNF- $\alpha$  перевищує норму в 7 разів і більше - у хворого розвилися глибокі деструктивні зміни в суглобах, ймовірна наявність остеоартрозу. Цей спосіб малоінвазивний, дозволяє діагностувати деструктивні зміни в суглобах на ранніх етапах у хворих з гіпотиреозом різного генезу, до того ж TNF- $\alpha$  є цитокіном, який викликає деструкцію суглобової тканини та запускає каскад реакцій з боку інших цитокінів, тому є більш інформативним в діагностиці ураження суглобів у хворих з гіпотиреозом.

Спосіб здійснюється наступним чином.

У хворого беруть 2 мл венозної крові, після центрифугування крові для проведення дослідження відбирають сироватку. Для дослідження використовують свіжоприготовлені зразки та ті, які зберігалися протягом доби при температурі  $2-8^{\circ}\text{C}$  або протягом 3 місяців при температурі мінус  $20\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Визначення вмісту TNF- $\alpha$  проводять за допомогою діагностичного набору реагентів альфа-ФНП-ІФА-БЕСТ А-8756 (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Росія) для імуноферментного аналізу згідно з методикою запропонованою виробником. Набор реагентів альфа-ФНП-ІФА-БЕС являє собою комплект, основним реагентом якого є моноклональні антитіла до TNF- $\alpha$ , сорбовані на поверхні лунок розбірного полістирольного планшета. Концентрація TNF- $\alpha$  вимірюється в пг/мл. Рівень TNF- $\alpha$  в сироватці крові здорових не перевищує  $2,5$  пг/мл. Якщо вміст TNF- $\alpha$  більше норми в 3-5 разів - перебіг гіпотиреозу більш сприятливий, деструктивних змін суглобів немає. При показниках TNF- $\alpha$  більше

норми в 5-7 разів діагностують ранню стадію деструктивних змін в суглобах у хворих з гіпотиреозом. Якщо вміст TNF- $\alpha$  перевищує норму в 7 разів і більше - у хворого розвилися глибокі деструктивні зміни в суглобах, ймовірна наявність остеоартрозу.

Приклад.

Було досліджено 113 хворих жінок з раніше встановленим діагнозом гіпотиреозу, віком  $20-65$  ( $42,91\pm 0,89$ ) років. Середня тривалість гіпотиреозу становила  $7,66\pm 0,58$  років. У 84 з них спостерігався суглобовий синдром.

Хворі були розділені на три групи тотожні за віком. До I групи увійшли 35 хворих, у яких причиною суглобового синдрому була гіпотиреоїдна артропатія (інші причини були виключені). До II групи були включені 49 хворих з гіпотиреозом та вторинним остеоартрозом, встановленим за критеріями Американського коледжу ревматологів (Altman R.D., 1991). Третю групу склали 30 хворих з гіпотиреозом без суглобового синдрому або будь-якої патології суглобів - група порівняння (контрольної групи).

В залежності від етіології гіпотиреозу в кожній групі було виділено дві підгрупи: до першої підгрупи увійшли хворі з аутоімунним тиреоїдитом, підтвердженим гістологічно; до другої підгрупи - хворі з післяопераційним гіпотиреозом, що був наслідком оперативного лікування неімунного захворювання щитовидної залози (аденоми або раку).

Наявність та важкість гіпотиреозу в усіх хворих оцінювалась на підставі клінічних ознак, визначення рівнів тиреоїдних гормонів, титрів антитиреоїдних антитіл та даних ультразвукового дослідження щитовидної залози. В усіх хворих суглобовий синдром виник на фоні існуючого гіпотиреозу.

Всім хворим проводились загальноприйняті лабораторні та інструментальні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ревмопроби, загальний аналіз сечі, ЕКГ, флюорографія, реакція Вассермана), імунологічне дослідження крові та рентгенологічне дослідження суглобів.

Згідно з запропонованим рішенням, визначення рівня TNF- $\alpha$  проводили у сироватці крові хворого імуноферментним методом за допомогою набору реагентів альфа-ФНП-ІФА-БЕСТ А-8756 (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Росія).

Отримані нами дані показали (табл.) достовірне підвищення TNF- $\alpha$  в дослідних групах в порівнянні з контрольною, при цьому найвищими показники цього цитокіну були в групі хворих з вторинним остеоартрозом - тобто з вираженими, рентгенологічно явними, деструктивними змінами в хрящі. Це свідчить про вагому роль TNF- $\alpha$  у розвитку деструктивних змін у суглобах у хворих з гіпотиреозом. Чим вищий рівень цього цитокіну, тим більш глибокі деструктивні зміни в хрящах суглобів.

Рівень TNF- $\alpha$  в сироватці хворих з гіпотиреозом, пг/мл.

Хворі	TNF- $\alpha$ , пг/мл		
	Гіпотиреоз контроль	Гіпотиреоїдна артропатія	Гіпотиреоз та остеоартроз
Всі	11,0 $\pm$ 1,14	15,88 $\pm$ 1,01*	18,56 $\pm$ 1,08*
З автоімунним тиреоїдитом	9,8 $\pm$ 1,37	17,42 $\pm$ 1,44*	19,0 $\pm$ 1,72*
З післяопераційним гіпотиреозом	12,4 $\pm$ 1,88	14,08 $\pm$ 1,09	18,11 $\pm$ 1,39**

Примітка \* -  $p < 0,01$ , \*\* -  $p < 0,05$  - відмінності між показниками статистично достовірні.

Таким чином, можна зробити висновок про доцільність застосування визначення в крові TNF- $\alpha$  в діагностиці ураження суглобів у хворих з гіпотиреозом.

Запропонований спосіб надає можливість діагностувати наявність деструктивних змін суглобів при гіпотиреозі на ранніх етапах, запобігти, завдяки ранньому початку лікування, можливих важких ускладнень, більш ефективно лікувати прояви гіпотиреозу, зменшити кількість госпіталізацій хворого, скоротити тривалість перебування в стаціонарі та покращити віддалені результати.

Список використаної літератури:

1. Кривошеев О., Вороненке В., Мельничен-

ко Г. Гипотиреоз и артропатии. //Врач.-2003.-№6.- С.31-33.

2. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.-С. 47-59.

3. Ізмайлов Г-Б.І. Ревматичні хвороби та гіпотиреоз/ - Харків: Основа. -1999.-188С.

4. Punzi L., Sfriso P., Pianon M., Schiavon P., Ramonda R., Cozzi F., Todesco S. Clinical manifestation of polyarthralgia associated with chronic lymphocytic thyroiditis. // Semin. Arthritis Кнеит.(Італія).-2002.- Aug; № 32(1).- P. 51-55.