



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **57329** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

1

2

(21) u201008415

(22) 05.07.2010

(24) 25.02.2011

(46) 25.02.2011, Бюл.№ 4, 2011 р.

(72) РЕБРОВ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ, БЛАГІНІНА ІРИНА ІВАНІВНА, БЛАГОДАРЕНКО ГАННА БОРИСІВНА, РЕБРОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, БЛУДОВА НАТАЛІЯ ГЕОРГІЇВНА

(73) РЕБРОВ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ, БЛАГІНІНА ІРИНА ІВАНІВНА, БЛАГОДАРЕНКО ГАННА БОРИСІВНА, РЕБРОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, БЛУДОВА НАТАЛІЯ ГЕОРГІЇВНА

(57) Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, що включає вивчення клінічних ознак зниження функції щито-

подібної залози (ЩЗ), який **відрізняється** тим, що додатково при анкетуванні хворих за запропонованим модифікованим опитувальником визначається необхідна загальна кількість балів та комплекс запитань, на які повинна бути дана позитивна відповідь, які при одночасному поєднанні з позасуглобовими проявами ревматоїдного артриту (міокардіодистрофією, полінейропатією) та показниками активності ревматоїдного запалення (КНС більше 2,08 балів, ШОЕ більше 28 мм/год., DAS28 більше 4,6 балів) є прогностично значущими критеріями відносно розвитку субклінічного гіпотиреозу і його подальшого прогресування у даній категорії пацієнтів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до ревматології, і може бути використана для більш ранньої діагностики субклінічного гіпотиреозу у жінок хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Як відомо, істотне значення у виникненні і прогресуванні ревматичних захворювань відіграють ендокринні порушення. На думку більшості дослідників, ендокринна перебудова, що виникає в період статевого дозрівання, клімаксу, вагітності, пологів, абортів служить фоном для розвитку захворювань сполучної тканини. В той же час, зміни нейроендокринного статусу є невід'ємною складовою прогресування ревматичних захворювань, зокрема, РА. За літературними даними, поширеність тиреоїдної патології в цілому серед хворих на РА досягає 34 %. Найбільша схильність до РА жінок репродуктивного віку свідчить про певну роль статевих гормонів в патогенезі захворювання. Визначено, що вплив стану щитоподібної залози (ЩЗ) на перебіг РА багато в чому опосередкований порушеннями імунної системи. В той же час зміни в самій залозі можуть бути обумовлені дією чинників, що викликають ревматоїдне запалення.

Доведено, що розвиток та прогресування РА обумовлено поєднанням генетично детермінованих дефектів ендокринно-імунних порушень, що лежать в основі патогенезу РА. А розвиток гіпотиреозу у пацієнток з РА асоціюється з високим ступенем серцево-судинного ризику в порівнянні з пацієнтками з еутиреоїдною функцією ЩЗ.

Тому, розробка діагностичних критеріїв субклінічного гіпотиреозу у жінок хворих на РА, на основі виявлених міжсистемних взаємозв'язків є актуальною та соціально значущою задачею та відповідає запитам практичної ревматології.

Загально прийнятий спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу заснований на комплексі досліджень, які включають проведення: ультразвукового дослідження ЩЗ з оцінкою її структури, контурів, ехогенності, кількісних характеристик кровообігу в залозі (Шустов С.Б. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии / С.Б. Шустов, Ю.Ш. Халимов. - СПб.: ЭЛБИ, 2001. - 239 с.) з подальшим розрахунком об'єму ЩЗ за формулою Брунна (Brann J. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels Realtime-sonographie / J. Brunn, U. Block, G. Ruf et al. // Dtsch. med. Wochenschr. - 1981. - Vol. 106 (41). - P. 1338-1340); лабораторного дослідження з визначенням вмісту тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т₄), титру антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО).

Цей спосіб досконало вирішує проблему діагностики субклінічного гіпотиреозу, є необхідним та

(19) **UA** (11) **57329** (13) **U**

ефективним на сучасному етапі доказової медицини. Але відомий спосіб потребує значних додаткових витрат для технічного оснащення ультразвукового дослідження, навченого персоналу, що не завжди можливе при масовому обстеженні хворих на РА.

Задача пропонованого нами методу - покращення діагностики гіпотиреозу у жінок хворих на РА шляхом додаткового визначення комплексу клінічних проявів захворювання, які є прогностично значущими критеріями відносно розвитку та діагностики субклінічного гіпотиреозу.

Суть корисної моделі полягає в тому, що виявлення в результаті математичної обробки прямої залежності загальної кількості балів, отриманих при анкетуванні хворих (за модифікованим опитувальником) на РА з субклінічним гіпотиреозом від низки клінічних проявів РА, дозволяє визначити прогностично значущі критерії щодо розвитку субклінічного гіпотиреозу і його подальшого прогресування серед хворих на РА.

Серед жінок, хворих на РА, було проведено анкетування за допомогою запропонованого нами модифікованого опитувальника, який було розроблено на базі існуючих закордонних опитувальників. Опитувальник був адаптований до місцевих умов з урахуванням ментальних особливостей населення та, зокрема, пацієнтів з РА. В дослідження не включали пацієнок з дисциркуляторною енцефалопатією 2-3 ст.; перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу; наявністю в анамнезі проявів недостатності кровообігу і інфарктів міокарду; непереносимістю метотрексату. У всіх хворих визначалися загальнозживані показники активності РА: С-реактивний протеїн (СРП), ревматоїдний фактор, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), кількість болючих та набряклих суглобів (КБС та КНС відповідно), стан здоров'я пацієнта (СЗП) за візуальною аналоговою шкалою, інтегральний показник активності ревматоїдного запалення - індекс DAS28.

До питань, які задавалися хворим були віднесені наступні: Спостерігаєте Ви у себе, або ваші близькі, що - 1) Вам холодніше, ніж оточуючим? 2) Ви мерзнете та не в змозі зігрітися? 3) Деяке зниження апетиту в останній час? 4) Ви відчуваєте себе менш енергійним, чим раніше? 5) В Вас збільшилася вага? 6) Ваш голос став хриплуватим або слабким, глухим? 7) В Вас погладшало обличчя? 8) Шкіра Ваших рук та ніг стала сухою та шершавою? 9) Нігті є ломкими в останній час? 10) Волосся останнім часом стало більш важко розчісувати та укладати? 11) Виникло відчуття комку в горлі, погладшання шиї? 12) З'явилося відчуття сухості очей, піску в очах? 13) З'явилася боязнь яркого світла? 14) Знизився слух? 15) З'явився храп? 16) Змінився артеріальний тиск? 17) Сповільнився пульс? 18) Вас турбує біль у м'язах? 19) З'явилося відчуття оніміння у кінцівках? 20) З'явилися набряки обличчя? 21) З'явилися набряки кистей, стоп? 22) З'явилося порушення менструального циклу з меноррагіями/менопауза? 23) В вас постійно поганий настрій? 24) Є погіршення пам'яті? 25) Є погіршення уваги? 26) У Ваших родичів є/були захворювання щитоподібної залози?

27) У Вас є/були захворювання щитоподібної залози? На всі питання було потрібно відповісти тільки «Так» - 1 бал або «Ні» - 0 балів. За сумою позитивних відповідей підраховувалася загальна кількість балів.

За результатами лабораторного дослідження головних показників стану ЩЗ (вмісту ТТГ, T_4 , та титру АТ-ТПО) у 33 досліджуваних жінок було встановлено наявність субклінічного гіпотиреозу. Ці пацієнтки в подальшому склали 1-у групу обстежуваних. У всіх них за даними дворазового дослідження з інтервалом в 4 місяці було виявлено діагностичні ознаки субклінічного гіпотиреозу (стабільне підвищення рівню ТТГ при нормальних показниках T_4). Головною причиною гіпотиреозу у них був аутоімунний тиреоїдит. Середній вік обстежених з субклінічним гіпотиреозом складав $44,8 \pm 1,3$ року, тривалість РА - $10,2 \pm 1,0$ року, загальна кількість пацієнок із системними проявами РА - 22 (66,7 %). Серед системних проявів в 3 випадках зареєстровано ураження легенів, в 13 - серця (міокардіодистрофія), в 3 - легенів, в 2 випадках - нирок, у 12 хворих виявлена анемія, а в 10 випадках - полінейропатії. Серопозитивний варіант захворювання встановлено у 26 (78,8 %) пацієнок. I фаза активності ревматоїдного запалення у 6, II фаза - у 23, III фаза - у 4 хворих. У хворих даної групи встановлено наступні показники суглобового синдрому - КБС $8,1 \pm 0,69$; КНС $2,36 \pm 0,31$; СЗП $47,2 \pm 2,3$. Вміст СРП у хворих даної групи складав $9,1 \pm 0,42$ мг/л, ШОЕ $29,9 \pm 1,92$ мм за год., індекс DAS28 $4,8 \pm 0,17$.

В 2 групу було включено 38 жінок хворих на РА без порушень функції ЩЗ, яких також було проанкетовано за модифікованим опитувальником. Середній вік - $43,4 \pm 1,4$ року, тривалість РА - $7,6 \pm 0,9$ року. Системні прояви РА зареєстровано у 15 (39,5 %) хворих. Ураження легенів спостерігалися в 3 випадках, плеври - в 3 випадках, серця та нирок - в 2 випадках, анемія - у 3 хворих, полінейропатії - в 2 випадках. Серопозитивний варіант захворювання встановлено у 16 (42 %) пацієнок. I фаза активності ревматоїдного запалення у 6, II фаза - у 23, III фаза - у 9 хворих. За показниками суглобового синдрому встановлено КБС $7,68 \pm 0,66$, КНС $2,58 \pm 0,54$ та СЗП $41,6 \pm 2,31$. Вміст СРП складав $8,9 \pm 0,35$ мг/л, ШОЕ $31,7 \pm 2,6$ мм за год., DAS28 $4,8 \pm 0,19$.

На момент дослідження всі пацієнтки обох груп вживали метотрексат в дозі 7,5-12,5 мг на тиждень та нестероїдні протизапальні препарати. Хворі в групах не розрізнялися за показниками віку та тривалості РА ($p=0,46$; $p=0,054$), серопозитивністю ($p=0,088$), але розрізнялися за системністю ($p=0,022$). Із системних проявів достовірні відмінності між групами встановлено лише за частотою виявлення уражень серця ($\chi^2=7,7$, $p=0,005$), полінейропатією ($\chi^2=4,2$, $p=0,04$) та анемією ($\chi^2=4,4$, $p=0,036$) - на користь хворих з гіпотиреозом.

Середній бал за опитувальником у пацієнок 1-ї групи становив $17,64 \pm 0,42$ бали, в 2-й групі - $14,58 \pm 0,69$ балів. Відмінності між групами за середнім балом опитувальника були вірогідні ($p=0,0017$), на користь 1-ї групи. Відмінності встановлено за наступними питаннями анкети: питання

3 ($\chi^2=21,4$, $p<0,001$); питання 6 ($\chi^2=17,5$, $p<0,001$); питання 11 ($\chi^2=21,2$, $p<0,001$); питання 12 ($\chi^2=4,1$, $p=0,042$); питання 13 ($\chi^2=5,23$, $p=0,022$); питання 17 ($\chi^2=10,4$, $p=0,0013$); питання 22 ($\chi^2=3,95$, $p=0,047$); питання 27 ($\chi^2=7,7$, $p=0,006$).

Множинний регресійний аналіз виявив у хворих 1-ї групи залежність підсумкового (середнього) показника, отриманого за опитувальником, від наявності системних проявів РА в цілому ($p=0,005$). Ця залежність визначалася саме зв'язком середнього балу з наявністю уражень серця (міокардіо дистрофії) ($p=0,024$) та периферійної нервової системи (полінейропатії) ($p=0,006$).

Лінійний регресійний аналіз, проведений у пацієнток із супутнім субклінічним гіпотиреозом, встановив залежність підсумкового показника,

отриманого за опитувальником, від КНС ($p=0,035$), ШОЕ ($p=0,028$), DAS28 ($p=0,041$).

Таким чином, з урахуванням отриманих нами результатів, прогностично значущими критеріями відносно розвитку субклінічного гіпотиреозу у жінок, хворих на РА віком більше 43 років при тривалості РА більше 9 років є поєднання, отриманого при анкетуванні (за запропонованим нами модифікованим опитувальником) підсумкового показника більше 17,0 балів з урахуванням обов'язкової позитивної відповіді на запитання - 3, 6, 11, 12, 13, 17, 22, 27; наявності позасуглобових проявів РА, а саме - ураження серця та периферійної нервової системи (полінейропатії); показнику КНС більше 2,08 бали, підвищення ШОЕ більше 28 мм за год. та показник індексу DAS28 більше 4,6 бали.