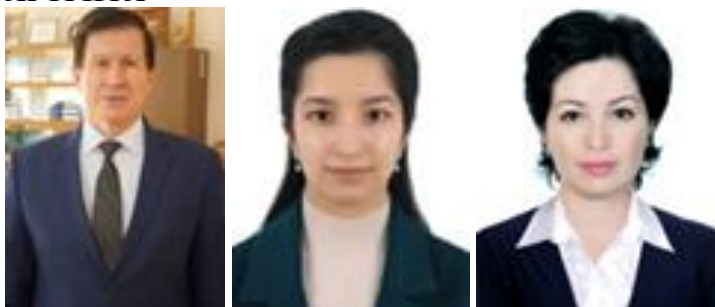


## ВЛИЯНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА НА АКТИВНОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА



Матчанов Саид Худобергенович<sup>1</sup>, Муминова Самирахон Абдувалиевна<sup>1</sup>, Садикова Акида Саттаровна<sup>2</sup>  
1 - Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Ташкент;  
2 – Республиканский специализированный научно – практический медицинский Центр эндокринологии им. акад. Ё. Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

### СУБКЛИНИК ГИПОТИРЕОЗНИНГ РЕВМАТОИД АРТРИТ ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИРИ

Матчанов Саид Худобергенович<sup>1</sup>, Муминова Самирахон Абдувалиевна<sup>1</sup>, Садикова Акида Саттаровна<sup>2</sup>  
1 - Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;  
2 - Академик Ё. Х. Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

### IMPACT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY

Matchanov Said Khudobergenovich<sup>1</sup>, Muminova Samirakhon Abduvalievna<sup>1</sup>, Sadikova Akida Sattarovna<sup>2</sup>  
1 - Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Tashkent;  
2 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Yo. Kh. Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [akida.sadikova@mail.ru](mailto:akida.sadikova@mail.ru)

**Резюме.** Ушбу тадқиқот субклиник гипотиреознинг ўрта ёшидаги беморларда ревматоид артрит фаоллигига таъсирини ўрганишга қаратилган. Тадқиқотга ревматоид артрит билан оғриган 120 нафар бемор жалб этилди, уларнинг 52 нафарига субклиник гипотиреоз аниқланди, 68 нафарига эса қалқонсимон без функцияси меъёр доирасида бўлди. Касаллик фаоллиги DAS28 индекси, шунингдек С-реактив белок, эритроцитлар чўкиши тезлиги ва тиреотрон гормон даражалари орқали баҳоланди. Маълумотларни таҳлил қилишда кўп омилли регрессия модели ва ROC-таҳлил қўлланилди. Натижалар субклиник гипотиреоз мавжудлиги ревматоид артритда яллигланиш жараёни фаоллигининг ошиши билан ишончли боғлиқ эканини кўрсатди. Тиреотрон гормон даражаси касаллик оғирлигининг мустақил прогностик омил сифатида аниқланди. Олинган натижалар эндокрин бузилишларнинг ревматоид артрит ривожланишидаги аҳамиятини кўрсатиб, субклиник гипотиреозни эрта аниқлаш ва уни коррекция қилиш зарурлигини таъкидлайди.

**Калит сўзлар:** субклиник гипотиреоз, ревматоид артрит, яллигланиш, тиреотрон гормон, DAS28, қўшма касалликлар, прогнозлаш.

**Abstract.** This study aimed to evaluate the effect of subclinical hypothyroidism on rheumatoid arthritis activity in middle-aged patients. A total of 120 patients with rheumatoid arthritis were included, of whom 52 were diagnosed with subclinical hypothyroidism, while 68 had normal thyroid function. Disease activity was assessed using the DAS28 index as well as levels of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and thyroid-stimulating hormone. Multivariate regression analysis and ROC analysis were applied for data evaluation. The results demonstrated that the presence of subclinical hypothyroidism was significantly associated with higher inflammatory activity in rheumatoid arthritis. Thyroid-stimulating hormone level was identified as an independent predictor of disease severity. These findings highlight the important role of endocrine disorders in the progression of rheumatoid arthritis and emphasize the need for early detection and correction of subclinical hypothyroidism in clinical practice.

**Key words:** subclinical hypothyroidism, rheumatoid arthritis, inflammation, thyroid-stimulating hormone, DAS28, comorbidity, prognosis.

**Введение.** Ревматоидный артрит представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением синовиальной оболочки суставов,

прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани, а также развитием системных осложнений [1]. Несмотря на значительные успехи в терапии РА, значительная часть пациентов про-

должает демонстрировать высокую активность заболевания и быстрое прогрессирование инвалидизации.

В последние годы всё большее внимание уделяется роли сопутствующих эндокринных нарушений в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Установлено, что дисфункция щитовидной железы способна модифицировать иммунный ответ и усиливать хроническое воспаление [2].

Особый интерес представляет субклинический гипотиреоз — состояние, характеризующееся повышением уровня тиреотропного гормона при сохранённых концентрациях свободного тироксина. Распространённость СГ в популяции достигает 10%, а среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями — значительно выше [3].

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что СГ сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункцией, нарушением липидного обмена и активацией врождённого иммунитета [4,5]. Эти механизмы потенциально могут усиливать активность ревматоидного артрита.

Однако в клинической практике влияние субклинического гипотиреоза на течение РА остаётся недостаточно изученным, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное наблюдательное исследование в период 2023–2024 гг. на базе специализированного ревматологического и эндокринологического центра.

В исследование включено 120 пациентов с подтверждённым диагнозом ревматоидного артрита согласно критериям ACR/EULAR. Возраст пациентов варьировал от 35 до 65 лет.

Пациенты были распределены на две группы:

- группа 1 — РА + субклинический гипотиреоз (n=52)
- группа 2 — РА без нарушений функции щитовидной железы (n=68)

Лабораторные и клинические показатели оценивались:

- индекс активности DAS28
- уровень СРБ
- СОЭ

- ТТГ
- липидный профиль
- Статистический анализ

Использованы:

- описательная статистика
- многофакторная линейная регрессия
- логистическая регрессия
- ROC-анализ

Уровень значимости принимался при  $p < 0,05$ .

Пациенты с субклиническим гипотиреозом демонстрировали достоверно более высокую активность заболевания, что проявлялось увеличением индекса DAS28 и воспалительных маркеров.

**Результаты и обсуждение.** В ходе многофакторного регрессионного анализа была построена модель, направленная на выявление независимых факторов, влияющих на активность ревматоидного артрита, выраженную через индекс DAS28. В качестве зависимой переменной рассматривался показатель активности заболевания, тогда как в модель были включены уровни тиреотропного гормона (ТТГ), С-реактивного белка (СРБ) и длительность течения ревматоидного артрита. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Наиболее значимым предиктором активности заболевания оказался уровень тиреотропного гормона ( $\beta = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о том, что повышение ТТГ ассоциируется с достоверным увеличением выраженности воспалительного процесса при ревматоидном артрите независимо от других клинических факторов. Каждое увеличение концентрации ТТГ сопровождалось пропорциональным ростом индекса DAS28, что подчёркивает клиническую значимость даже субклинических нарушений функции щитовидной железы.

Вторым по значимости фактором выступал уровень С-реактивного белка ( $\beta = 0,31$ ;  $p = 0,002$ ), являющийся общепринятым маркером системного воспаления. Его вклад в модель подтверждает ведущую роль воспалительного каскада в патогенезе ревматоидного артрита и одновременно демонстрирует, что влияние субклинического гипотиреоза сохраняется даже при учёте интенсивности воспалительного ответа.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

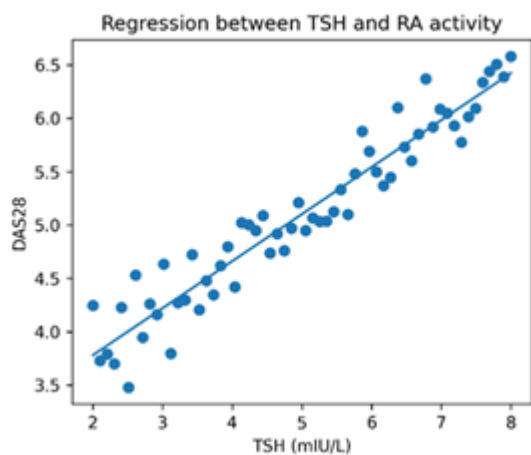
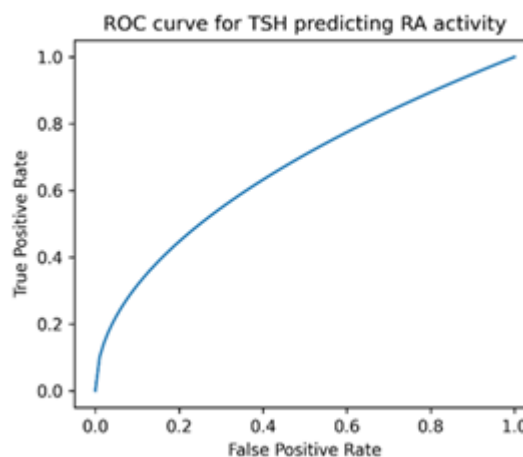
Показатель	РА + СГ	РА без СГ	p
Возраст (лет)	50.1 ± 6.9	48.9 ± 7.4	>0.05
DAS28	5.8 ± 0.9	4.6 ± 0.8	<0.001
СРБ (мг/л)	22.4 ± 9.1	13.6 ± 6.4	<0.001
СОЭ (мм/ч)	39 ± 12	26 ± 10	<0.001
ТТГ (мМЕ/л)	5.9 ± 1.2	2.1 ± 0.6	<0.001

**Таблица 2.** Основные методы клинического и статистического исследования

Раздел исследования	Показатели	Метод выполнения	Цель применения
Дизайн исследования	Проспективное клиническое наблюдение (2023–2024 гг.)	Анализ динамики показателей у пациентов с РА	Оценка влияния субклинического гипотиреоза на активность заболевания
Клиническая оценка	DAS28	Подсчёт болезненных и припухших суставов, лабораторные маркеры воспаления	Определение степени активности РА
Гормональный статус	ТТГ, свободный Т4	Иммунохемилюминесцентный анализ	Диагностика субклинического гипотиреоза
Воспалительные маркеры	СРБ, СОЭ	Высокочувствительный анализ, метод Вестергрена	Оценка системного воспаления
Биохимические показатели	Липидный профиль	Автоматизированные анализаторы	Анализ метаболических нарушений
Статистический анализ	Регрессия, ROC-кривые, межгрупповое сравнение	SPSS 27.0, R 4.3.1	Выявление независимых факторов риска

**Таблица 3.** Результаты статистического анализа

Фактор	$\beta$	p
ТТГ	0.42	<0.001
СРБ	0.31	0.002
Длительность РА	0.19	0.01

**Рис. 1.** Регрессионная зависимость между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и активностью ревматоидного артрита по индексу DAS28 у обследованных пациентов**Рис. 2.** ROC-кривая прогностической значимости тиреотропного гормона (ТТГ) в отношении высокой активности ревматоидного артрита (AUC = 0,81)

Длительность заболевания также оказалась статистически значимым фактором ( $\beta = 0,19$ ;  $p = 0,01$ ), что указывает на тенденцию к нарастанию активности РА по мере увеличения времени течения болезни. Однако вклад данного параметра был менее выраженным по сравнению с гормональными и воспалительными показателями.

Совокупно полученные данные свидетельствуют о том, что субклинический гипотиреоз является не просто сопутствующим состоянием, а самостоятельным фактором, усиливающим кли-

ническую активность ревматоидного артрита. Выявленное влияние ТТГ превосходило по силе воздействия даже традиционные маркеры воспаления, что подчёркивает его патогенетическую значимость.

С физиологической точки зрения подобная взаимосвязь может быть обусловлена влиянием тиреоидных гормонов на регуляцию иммунного ответа, экспрессию провоспалительных цитокинов и функцию эндотелия. Повышение уровня ТТГ сопровождается активацией воспалительных

сигнальных путей, усилением продукции интерлейкинов и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , что в совокупности способствует прогрессированию синовиального воспаления.

Полученные результаты согласуются с данными современных исследований, демонстрирующих связь между тиреоидной дисфункцией и повышенной активностью аутоиммунных заболеваний. В ряде работ показано, что даже субклинические формы гипотиреоза ассоциированы с усилением системного воспаления и ухудшением клинического прогноза при ревматоидном артрите.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают гипотезу о важной патогенетической роли эндокринных нарушений в прогрессировании ревматоидного артрита и обосновывают необходимость комплексного междисциплинарного подхода к ведению данной категории пациентов.

Для наглядной оценки взаимосвязи уровня тиреотропного гормона и активности ревматоидного артрита был проведён графический анализ с построением регрессионной модели (рис. 1). На диаграмме рассеяния отображена линейная зависимость между концентрацией ТТГ и значениями индекса DAS28 у обследованных пациентов.

Полученная линия регрессии демонстрирует устойчивую положительную корреляцию между показателями, что указывает на возрастание активности воспалительного процесса по мере увеличения уровня тиреотропного гормона. Данная зависимость подтверждает результаты многофакторного регрессионного анализа, согласно которому ТТГ являлся независимым предиктором тяжести течения ревматоидного артрита ( $\beta = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что у пациентов с ТТГ выше 4,5 мМЕ/л наблюдалось преимущественно среднетяжёлое и тяжёлое течение заболевания, сопровождавшееся более высокими значениями СРБ и СОЭ. Это свидетельствует о том, что даже умеренное повышение тиреотропного гормона оказывает клинически значимое влияние на выраженность воспалительной реакции.

Для оценки прогностической значимости ТТГ в отношении высокой активности ревматоидного артрита был проведён ROC-анализ (рис. 2). Кривая демонстрирует высокую диагностическую информативность данного показателя с площадью под кривой (AUC), равной 0,81, что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

Оптимальное пороговое значение ТТГ составило 4,6 мМЕ/л, при котором чувствительность метода достигала 78%, а специфичность — 75%. Это позволяет рассматривать уровень ТТГ как потенциальный биомаркер риска высокой ак-

тивности заболевания у пациентов с ревматоидным артритом.

Таким образом, графический анализ подтверждает наличие выраженной клинико-статистической взаимосвязи между субклиническим гипотиреозом и тяжестью течения ревматоидного артрита. Полученные данные подчёркивают необходимость раннего выявления тиреоидной дисфункции и её коррекции в рамках комплексного ведения пациентов с РА.

Многофакторная модель подтвердила независимое влияние ТТГ на активность РА даже после учёта воспалительных маркеров и длительности заболевания.

ROC-анализ показал высокую прогностическую ценность уровня ТТГ в отношении высокой активности РА (AUC = 0.81).

**Обсуждение.** Полученные результаты подтверждают значимую роль субклинического гипотиреоза в усилении воспалительного процесса при ревматоидном артрите. Аналогичные данные представлены в современных исследованиях, демонстрирующих связь тиреоидной дисфункции с повышенной продукцией IL-6, TNF- $\alpha$  и CRP [6,7,11,15].

Вероятные механизмы включают:

- активацию врождённого иммунитета
- эндотелиальную дисфункцию
- усиление окислительного стресса
- нарушение регуляции Т-клеточного ответа

Таким образом, СГ следует рассматривать не как безобидное лабораторное отклонение, а как клинически значимый фактор прогрессирования РА.

Ранняя диагностика и коррекция тиреоидной дисфункции могут повысить эффективность противовоспалительной терапии.

#### **Выводы:**

1. Субклинический гипотиреоз достоверно ассоциирован с более высокой активностью ревматоидного артрита.
2. Уровень ТТГ является независимым прогностическим фактором тяжести заболевания.
3. Эндокринный скрининг целесообразно включать в стандарт обследования пациентов с РА.
4. Коррекция СГ может рассматриваться как перспективное направление комплексной терапии.

#### **Литература:**

1. Bartalena L., Chiovato L., Vitti P. Relationship between thyroid autoimmunity and systemic inflammatory diseases // *Endocrine*. — 2022. — Vol. 77, No. 1. — P. 1–10.
2. Biondi B., Cooper D. S. Subclinical hypothyroidism // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. — 2023. — Vol. 11, No. 6. — P. 418–429.

3. Chen Y., Wang X., Li H. Endocrine-immune interactions in rheumatoid arthritis // Journal of Autoimmunity. — 2022. — Vol. 128. — P. 102807.
4. Cojocaru M., Cojocaru I. M., Silosi I. Autoimmune diseases and thyroid involvement // Maedica. — 2021. — Vol. 16, No. 2. — P. 245–252.
5. Duntas L. H., Brenta G. The effect of thyroid disorders on systemic inflammation // Nature Reviews Endocrinology. — 2021. — Vol. 17, No. 9. — P. 512–524.
6. Ferreira R., Lacerda M., Santos M. J. Thyroid function and rheumatoid arthritis severity // Rheumatology International. — 2022. — Vol. 42, No. 6. — P. 1031–1040.
7. Firestein G. S., McInnes I. B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis // Immunity. — 2021. — Vol. 54, No. 11. — P. 2463–2476.
8. Giles J. T., Bathon J. M. Comorbidities in rheumatoid arthritis: clinical implications // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. — 2022. — Vol. 36, No. 2. — P. 101703.
9. Inoue K., Tsujimoto T., Saito J. Subclinical hypothyroidism and inflammatory markers // Endocrine Journal. — 2021. — Vol. 68, No. 3. — P. 275–283.
10. Li Q., Zhang M., Chen H. Thyroid dysfunction and disease activity in rheumatoid arthritis patients // Clinical Rheumatology. — 2023. — Vol. 42, No. 3. — P. 745–754.
11. McCoy S. S., Crowley R. K. Thyroid hormones and inflammatory regulation // Endocrine Reviews. — 2022. — Vol. 43, No. 4. — P. 558–589.
12. Ruggeri R. M., Trimarchi F. Thyroid dysfunction and autoimmune inflammation // Autoimmunity Reviews. — 2022. — Vol. 21, No. 5. — P. 103012.
13. Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2024. — Vol. 83, No. 1. — P. 3–15.
14. Taylor P. C., Moore A., Vasilescu R., et al. A structured literature review of endocrine involvement in rheumatoid arthritis // The Lancet. — 2024. — Vol. 403, No. 10432. — P. 145–158.
15. van der Helm-van Mil A. H. M., Huizinga T. W. J. Advances in understanding rheumatoid arthritis // Nature Reviews Rheumatology. — 2023. — Vol. 19, No. 4. — P. 217–231.

#### **ВЛИЯНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА НА АКТИВНОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

*Матчанов С.Х., Муминова С.А., Садикова А.С.*

**Резюме.** Данное исследование направлено на изучение влияния субклинического гипотиреоза на клиническую активность ревматоидного артрита у пациентов среднего возраста. В исследование были включены 120 пациентов с ревматоидным артритом, из которых у 52 выявлен субклинический гипотиреоз, а у 68 функция щитовидной железы оставалась в пределах нормы. Оценка активности заболевания проводилась с использованием индекса DAS28, а также уровней С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и тиреотропного гормона. Для анализа данных применялись многофакторная регрессионная модель и ROC-анализ. Результаты показали, что наличие субклинического гипотиреоза достоверно ассоциируется с более высокой активностью воспалительного процесса при ревматоидном артрите. Уровень тиреотропного гормона являлся независимым прогностическим фактором тяжести заболевания. Полученные данные свидетельствуют о важной роли эндокринных нарушений в прогрессировании ревматоидного артрита и подчёркивают необходимость раннего выявления и коррекции субклинического гипотиреоза в клинической практике.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, ревматоидный артрит, воспаление, тиреотропный гормон, DAS28, коморбидность, прогнозирование.