

ВЪЗПАЛЕНИЕ И ТИРЕОИДЕН АВТОИМУНИТЕТ ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ

РЕЗЮМЕ

ВЪЗПАЛЕНИЕ И ТИРЕОИДЕН АВТОИМУНИТЕТ ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ

*г-р Валентина Решкова гм¹,
Проф. Д-р Здравко Каменов гмн²,
г-р Антоанета Гатева гм²,
г-р Аделина Цакова³,
Проф. Д-р Златимир Коларов гмн¹,
Проф. Д-р Рашо Рашков гмн¹*

¹ Клиника по ревматология,
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

² Клиника по ендокринология,
УМБАЛ „Александровска“, София

³ Централна клинична лаборатория,
УМБАЛ „Александровска“, София

ABSTRACT

INFLAMMATION AND THYROID AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA

*Valentina Reshkova MD, PhD¹,
Prof. Zdravko Kamenov MD, DSc²,
Antoaneta Gateva MD, PhD²,
Adelina Tzakova MD³,
Prof. Zlatimir Kolarov, DSc¹,
Prof. Rasho Rashkov MD, DSc¹*

¹ University Hospital „St. Ivan Rilski“,
Clinic of Rheumatology, 13 Urvict Str., 1612 Sofia

² University Hospital „Alexandrovskia“,
Clinic of endocrinology, Sofia

³ University Hospital „Alexandrovskia“,
Central clinical laboratory, Sofia

Фибромиалгията (ФМ) е хронична, недегенеративна и невъзпалителна болест. Точната етиология не е ясна, но е свързана със стрес и промени в нормалната функция на хипоталамус-хипофиза-надбъбречната ос. Отделените цитокини водят до промени във функцията на тази ос и са причина за разнообразни клинични симптоми. Взаимодействието между имунологични механизми и патогенезата на болковия синдром води до промяна в концентрацията на някои цитокини при ФМ. Целта на изследването е да се установи връзката между нивата на някои възпалителни маркери, наличието на тиреоиден автоимунитет и прага на болката при пациенти с ФМ. В наблюдението са включени 43 жени на средна възраст 46,1±10,5 години и 18 здрави контроли. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години. Двадесет и три от жените (53,5%) са в менопауза, нито една от тях не приема хормонално-заместителна терапия. От включените жени с ФМ 74,4% са еутиреоидни, 23,1% - хипотиреоидни (10,3% медикаментозно компенсирани, 12,8% - некомпенсирани) и само една жена е хипертиреоидна. Макар да не

Fibromyalgia (FM) is chronic nondegenerative and non-inflammatory disease. Since a long time central role for understanding about clinical symptoms of FM like pain perception, sleep changes and depressive symptoms have central and peripheral mechanisms of neuro-transmitter and neuro-endocrine regulation. The aim of the study is to investigate the link between some inflammatory markers, thyroid autoimmunity and pain threshold in patients with FM. In the study were included 43 women with FM with mean age 46.1±10.5 years. Of them 23 were in the age range 43-49 and 18 healthy controls. Twenty three (53,5%) of the women were menopausal, none of them took hormone replacement therapy. Euthyroid were 74.4% of the included women, 23.1% - hypothyroid (10.3% drug compensated, 12.3 noncompensated) and only one woman was hyperthyroid. Although we cannot confirm the presence of significant link between interleukin 17 and autonomic neuropathy in patients with FM ($p=0.237$), there is a marled correlation. There was no significant link between IL17 levels between patients with FM and healthy controls despite the tendency towards 3 time higher levels in FM (33.1±128.7 vs. 9.1±9.8). This results present that thyroid status assesment

можем да потвърдим наличие на статистически значима разлика в проявата на връзка между интерлевкин 17 (IL-17) и автономната невропатия при болните с ФМ ($p=0,237$), се установява наличие на ясно изразена различна корелация. Не се установи значима връзка между нивата на IL-17 при жени с ФМ и здрави контроли, въпреки тенденцията за 3 пъти по-високи нива при ФМ (33.1 ± 128.7 vs. 9.1 ± 9.8). Тези резултати означават, че оценката на тиреоидния статус е важна при болни с ФМ. Разликата в концентрация на серумния кортизол при болни с и без аутоимунен тиреоидит не оказва достоверно влияние върху болката при ФМ. Проведеното клинично наблюдение и изследването на болните води до практически резултати, свързани с установяването на хипотиреоидизъм като причина за ФМ при повече от 30% от болните. Установява се ясно отчетлива разлика в концентрацията на IL-17 – по-висока при болни с ФМ, сравнени със здрави контроли. Това показва, че наличието на процес на възпаление е свързано с клиничните показатели при ФМ и то е компонент на смесената болка при ФМ.

Ключови думи: фибромиалгия, тиреоиден аутоимунитет, интерлевкин 17

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Фибромиалгията (ФМ) е широко разпространена и обхваща различни възрастови групи, най-често е срещана между 20 и 50 години. Засяга жени и мъже в съотношение 9:1 до 20:1. От нея страдат 7 до 10 милиона американци, което е 3 до 6% от популацията. Няма определена етническа предиспозиция. Няма епидемиологични данни за разпространението на ФМ в България (1).

Хроничната болка е причина за 60% от консултациите при лекар-специалист. Около половината от пациентите с мускулно-скелетна болка са с ФМ. Тя се характеризира с дифузна болка. Ревматолозите са специалистите, към които се насочват тези пациенти. Техните визити са 16% от ежедневните посещения при лекар ревматолог в САЩ. През 1992 г. световната здравна организация включва ФМ в Десета ревизия на Международна класификация на болестите, в групата на ревматичните ставни болести M. 79.0.

Американският колеж по ревматология

is important in patients with FM. There is no difference in IL17 levels between patients with and without thyroid autoimmunity. There is no significant correlation between IL-17 and TSH levels. The clinical observation and assessment of patients leads to practical results, linked to establishment of hypothyroidism as a reason for FM in more than 30% of the patients. There is a marked difference in the levels of interleukin 17 – higher in patients with fibromyalgia than in controls. This shows that the presence of inflammatory process can be linked to the clinical signs in patients with FM and this is a component of the mixed pain in fibromyalgia.

Keywords: fibromyalgia, thyroid autoimmunity, interleukin 17

(ACR) през 1990 година приема 2 критерия за диагноза:

Първи критерий - дълбока, дифузна болка в гясната, лявата част на тялото или двустранно, понякога опасваща, в областта на шийния, гръдния или поясния отдел на гръбначния стълб, или предната част на гръдния кош. Болковите симптоми трябва да са с продължителност най-малко 3 месеца.

Втори критерий – болка, измерена с голориметър в най-малко в 11 от 18 болезнени точки.

През 2010 година ACR приема критерии. Те са:

1. Наличие на хронична дифузна болка в 7 или повече от 19 региона от човешкото тяло през последната седмица и наличие на повече или равни на 5 точки по комбинирана скала (SS – Severity Scale) за оценка на умора, неосвежаваща почивка, когнитивни симптоми (всеки от трите симптома се оценява с максимум 3 точки) и наличие на соматични симптоми - коремна болка, депресия,

главоболие (1=да, 0=не, общо максимум 3 точки)

или

наличие на хронична дифузна болка в 3 до 6 региона или наличие на повече или равни на 9 точки по комбинираната скала.

Максималният брой точки е 31 – 19 за всички болезнени региони + 12 точки за всички симптоми. Степената на оплакванията за SS – Severity Scale са:

0 точки – няма оплакване, 1 точка – леко изразено оплакване,

2 точки – средно изразено оплакване, 3 точки – силно изразено оплакване.

Цитокини и фибромиалгия. Клинично изследване на Salemi S. през 2003 г. чрез имунохистохимичен анализ на цитокини в биопсичен материал от кожа показва, че те се установяват по-често при болни с ФМ (38% за IL-1 beta, 27% за IL-6, 32% за TNF-alfa), сравнени със здрави.

Фибромиалгията се класифицира като хронична, недегенеративна и невъзпалителна болест. Точната етиология на болестта не е ясна, но е свързана със стрес и промени в нормалната функция на хипоталамус-хипофиза-надбъбречната ос. Отделените цитокини водят до промени във функцията на тази ос и са причина за разнообразни клинични симптоми – повишена болезненост, умора, промени в съня, алодиния, мускулни болки, тревожност, когнитивна дисфункция. Взаимодействието между имунологични механизми и патогенезата на болковия синдром води до промяна в концентрацията на някои цитокини при ФМ. Цитокините са имуномодулиращи протеини, свързани с наличие на биологична активност в организма. Тези протеини се класифицират в три категории – лимфокини/цитокини, растежен фактори (growth factors) и колоний-стимулиращ фактор (colony stimulating factors). Цитокините се класифицират като проинфламаторни и антиинфламаторни. Проинфламаторни (провъзпалителни) цитокини са interleukin-1 α (IL-1 α), inter-

leukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) и tumor necrosis factor- α (TNF- α). Най-важните антиинфламаторни (противовъзпалителни) цитокини са interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) и interleukin-13 (IL-13). Цитокините повлияват функцията на ЦНС – автономната, невроендокринната или гвеме (Menzies, V., Lyon, D. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. Biol Res Nurs. 2010, 11(4), 387-394), Webster, J.I., Toneli, L., Sternberg, E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. Annual Review of immunology. 2002, 20, 125-163).

Рецепторите за цитокини са важни модулатори на провъзпалителни отговор. Те регулират възпалението чрез агонизъм или антагонизъм на възпалителните стимули. Голяма част от рецепторите за цитокини потискат сигналите от цитокините, например разтворимият IL-6-рецептор чрез IL-6-сигнализиране. Измерването на рецептора за цитокини се извършва чрез измерване на нивото на циркулиращите цитокини. Серумните нива на IL-1Ra и IL-8 са по-високи при ФМ в сравнение със здрави лица. Въпреки, че серумното ниво на IL-6 е близко до нормата, продукцията на IL-1Ra и IL-6 от периферните мононуклеарни клетки е повишена при ФМ. Други интерлевкини като IL-1 β , IL-6, TNF- α са установени в материал от кожна биопсия при болни с ФМ, което показва възможност за неврогенно възпаление. Серумните цитокини не преминават през кръвно-мозъчната бариера. Освобождаването на провъзпалителни цитокини от имунните клетки води до освобождаване на провъзпалителни цитокини от глията в главния и гръбначния мозък. Изброените цитокини стимулират самостоятелно или синергично хипоталамо-хипофиза-надбъбречната ос.

Цитокини и ключови симптоми при фибромиалгия. Клинично проучване на Gür и съавтори съобщават, че повишената концентрация на IL-8 и IL-1r е свързано с интензивността на бол-

ката в тригерните точки. Изследователите съобщава за връзка между болката в болезнените точки, FIQ и повишеното ниво на IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-alpha.

IL-1 β – връзка с хипералгезия, умора, повишена температура, промени в съня, мигалгии, антиноцицепция от субстанция Р. TNF-alpha е свързан със стрес, с бързите очни движения по време на сън, алодиния, повишава аминокислотите, регулира експресията на субстанция Р, стимулира рилиза на епинефрин и норепинефрин. Интерлевкин-8 стимулира продукцията на субстанция Р, медира симпатиковата болка,

Не са намерени данни за влиянието на IL-17 при болните с ФМ, сравнени със здрави контроли.

Целта на изследването е да се установи връзката между интерлевкин 17 (IL-17), наличието на тиреоиден аутоимунитет и прага на болката при пациенти с фибромиалгия.

II. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Клиничен материал

Настоящото проучване е проспективно и са изследвани болни от Клиника по Ревматология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ и МЦ „Фокус 5“ за периода март 2016 – януари 2017 година. Включени са 43 жени (с фибромиалгия и остеоартроза и фибромиалгия) на средна възраст 46,1 $\pm$ 10,5 години и 18 здрави контроли. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години и 53,5% (23) от жените са в менопауза. Те не приемат хормонално-заместителна терапия. Включените болни отговарят на следните критерии:

Включващи критерии: Болни с ФМ, диагностицирани по критериите на АСР от 1999 и 2010 г.

Исключващи критерии: Изключени са болни с придружаващи сериозни сърдечно съдови, неврологични, инфекциозни и психически болести.

Използвани са следните методи на изследване:

2. Методи

2.1. Клинични методи

- Анамнеза и преглед на болните.

- Измерване на прага на болката в 18 болезнени точки

Оцени се с точна цифра стойността се прага на болка във всички болезнени точки с долориметрия, измерена в kg/cm² с долориметър на Fisher. на прага на болката и нейната промяна след 3 месеца.

- Оценка на диагнозата фибромиалгия по критериите от 2010 година

2.2. Лабораторни изследвания

Извърши се изследване на концентрацията на тиреоидни антитела и възпалителни маркери в плазмата – TSH, TSH-R Ab, TAT, MAT, Estradiol, Cortisol, ACTH.

2.3. Инструментални изследвания

Извърши се ехографско изследване на щитовидната жлеза. Оценени са размерите на щитовидната жлеза, наличие на дифузни и огнищни промени. Всички ехографски прегледи са проведени от един изследовател.

2.4. Статистическа обработка на данните

Данните са обработени със статистическия пакет SPSS 16.0 за Windows. За всички сравнения за ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано $p < 0,05$. Резултатите от количествените величини са представени като средна аритметична стойност $\pm$ SD. За определяне вида на разпределението е използван непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов. При правилно разпределение са използвани параметрични методи - t-критерий на Стюдент, вариационен анализ, корелационен анализ. При неправилно разпределение или хомогенност променливите са използвани непараметрични методи - тест на Ман-Уитни, Chi – квадрат критерий.

3. Загачи:

1. Да се установи честотата на тиреоиден аутоимунитет при пациенти с ФМ.

2. Да се сравнят нивата на някои възпалителни маркери – в случая на интерлевкин 17 между пациенти с фибромиалгия и здрави контроли

3. Да се анализира връзката между наличието на тиреоиден аутоимунитет и нивата на възпалителните маркери - интерлевкин 17.

4. Да се направят изводи за двете групи български пациенти за водещата причина за понижения болков праг – тиреоиден аутоимунитет и възпалителни маркери при български пациенти с фибромиалгия.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ:

РЕЗУЛТАТИ:

От включените в проучването жени с фибромиалгия 74.4% бяха еутиреоидни, 23.1% хипотиреоидни (10.3% медикаментозно компенсирани, 12.8% - некомпенсиран) и само една жена беше хипертиреоидна.

Фиг. 1. Тиреоиден статус при болни с фибромиалгия



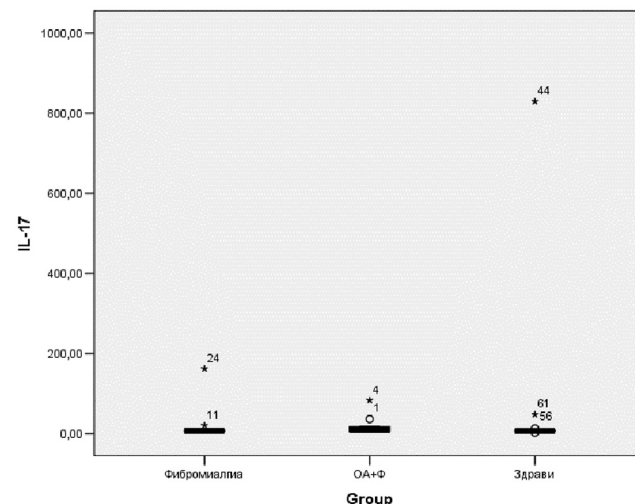
Заместително лечение с левотироксин получаваха 19.4% от жените с ФМ. Аутоимунен тиреоидит се установи при 52.4% от изследваните жени с ФМ, а Базедова болест при 2.4%. Честотата на ехографски установените възли беше 14.7%.

Фиг. 2 честота на тиреоидната патология при болните с фибромиалгия.



Не се установи значима връзка между нивата на IL-17 между жени с фибромиалгия/ фибромиалгия и остеоартроза и здрави контроли, въпреки тенденцията към по-високи нива при ФМ (33.1 ± 128.7 vs. 9.1 ± 9.8). Не се установи разлика в нивата на IL17 между жени с и без тиреоиден аутоимунитет. Не се установява значима корелация между нивата на IL-17 и ТСХ.

Фиг. 3 Концентрация на интерлевкин 17 при болни и здрави



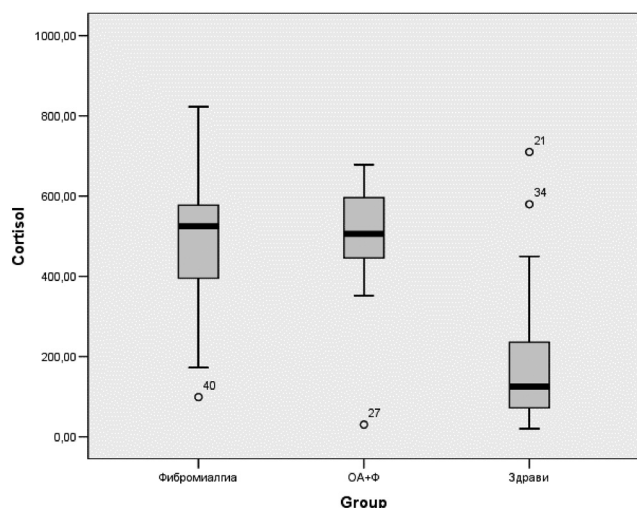
Наблюдава се също така значима разлика в скората за автономна невропатия при жените с различен тиреоиден статус – 3.1 ± 1.3 при еутиреоидните, 4.5 ± 1.9 при жените с медикаментозно компенсирани хипотиреоидизъм и 5.0 ± 1.2 при тези с декомпенсиран хипотиреоидизъм; $p=0.031$.

Установява се статистически значима разлика – такава се потвърждава за Estradiol, Cortisol и TAT. Дадени са и подробните резултати от проведени параметрични и непараметрични тестове.

Табл. 1 Концентрации на хормони и интерлевкин 17 при болни и здрави.

TSH	Estradiol	TAT	MAT
parametric t-test	parametric t-test	non-parametric Kruskal-Wallis test	parametric t-test
P 0.939870	P 0.005001	P 0.002261	P 0.166813
No sign. difference	Sign. difference	Sign. difference	No sign. difference
	Фибромиалгия - ОА-Ф	ОА-Ф спрямо др. две групи	
Cortisol			
parametric t-test	IL 17		
P 0.000521	P 0.432681		
Sign. difference	No sign. difference		
Здрави спрямо двете групи болни			

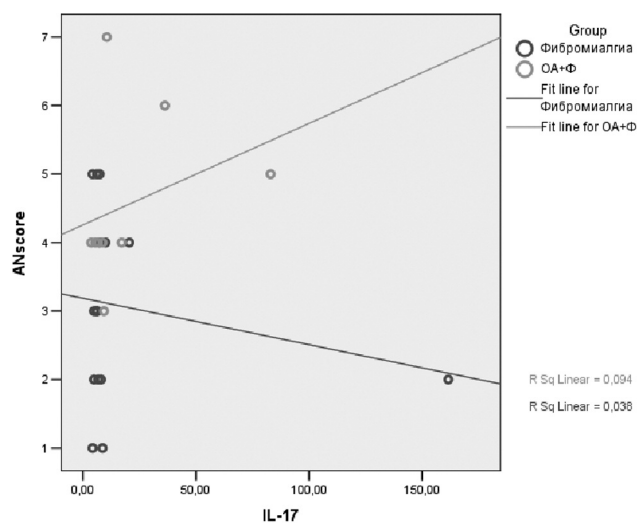
Фиг. 4 Концентрация на кортизол при болни и здрави – статистическа разлика.



Най-значителна е разликата между нивата на кортизол на болните, сравнено със здравите

Приложен е непараметричен тест за корелация, защото няма нормално разпределение за IL-17. Макар да не можем да потвърдим наличие на

значима разлика в проявата на връзката между интерлевкин 17 и автономната полиневропатия при болните с остеоартроза и фибромиалгия – r -корелационен коефициент 0,237, се установява наличие на ясно изразена различна корелация. Графиката съдържа линейно изглаждане, параметрично и за това се вижда негативна връзка, а корелацията, която е налична е позитивна.



Изводи:

1. Оценката на тиреоидния статус на при болните е важна при пациенти с фибромиалгия
2. Разликата в концентрация на серумния кортизол при болни с и без аутоимунен тиреоидит не оказва достоверно влияние върху болката при фибромиалгия.
3. Не се установи разлика в нивата на IL17 между жени с и без тиреоиден аутоимунитет. Не се установява значима корелация между нивата на IL-17 и ТСХ.

Проведеното клинично наблюдение и изследването на болните води до практически резултати, свързани с установяването на хипотиреоидизъм като причина за фибромиалгия при повече от 30% от болните. Установява се ясно отчетлива, макар и не статистически значима разлика в концентрацията на интерлевкин 17 – по-висока при болни с фибромиалгия, сравнени със

здрав контрол. Това показва, че наличието на процес на възпаление може да е свързано с клиничните показатели при фибромиалгия и това е компонент на смесената болка при фибромиалгия.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Решкова В. Изследване на болезнените точки при болни с фибромиалгия, лекувани с различни групи медикаменти. Дисертация за придобиване на научно-образователната степен „Доктор“, София, 2013 г.
2. Anderberg UM. Comment on: Johns and Littlejohn. The role of sex hormones in pain response. Pain, 2000, 87: 109-111
3. Blotman, F., Branco, J. Fibromyalgia. 2007.
4. Bote, M.E., Garcia, J.J., Hinchado, M.D., Ortega, E. Fibromyalgia: anti-inflammatory and stress responses after acute moderate exercise. PloS One, 2014, e74524.
5. Buskila, D., Sanzi-Putini, P. Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind autoimmunity. IMAJ, 2008, 10, 77-78.
6. Ferraccioli, G., Cavalieri, F., Salaffi, F. et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain) (editorial). J Rheumatol. 1990, 17, 869-872.
7. Ferraccioli, G., Guerra, P., Rizzi, V., Baraldo, M. et al. Somatomedin C (IGF-1) levels decrease during acute change of stress related hormones. Revelances for fibromyalgia. J Rheumatol., 1994, 21: 1332-1334
8. Gibson, S. J., Littlejohn, G. O., Gorman, H. M. et al. Altered pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. Pain. 1994, 58, 185-19394.
9. Gupta, A., Silman, A. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. Arthritis research and therapy, 2004, 6, 98-106
10. Jurell, K. C., Zanetos, M. A., Orsinelli, A. et al. A study of thyroid function and symptoms. J Of Musculoskel Pain. 1996, 4(3), 49-60.
11. Kim, Y. K., Myint, B. H., Lee, B. H. "Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in Schizophrenia". Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry, 2004, 28, 7, 1129-1134. 101.
12. Knipping, A. Clinic of rheumatology. Friesland. 1995.
13. Kosek, e at al. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain- interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 beta in rheumatoid arthritis. J. Neuroimmunol., 2015, 280, 49-55
14. Kosek, E., Ekholm, J., Hansson, P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenetic mechanism. Pain. 1996, 68, 357-393
15. Mendieta, Cruz- Aguilera, Villalpando et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. Journal of Neuroimmunology, 2016, 290, 22-25.,
16. Menzies, V., Lyon, D. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. Biol Res Nurs. 2010, 11(4), 387-394), Webster, J.I., Toneli, L., Sternberg, E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. Annual Review of immunology. 2002, 20, 125-163
17. Mikkelsen, M., Latikka, P., Kautiaine, H. et al. Muscle and bone pressure threshold and pain tolerance in fibromyalgia patients and controls. Arch Phys Med Rehabil. 1992, 27, 303-347.
18. O'Malley, P. G. et al. Treatment of Fibromyalgia with antidepressant. A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2000, 15, 659-666.
19. Powell, GF, Brasel, JA, Raiti, S., Bizzard, RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. Endocrinologic evaluation of the syndrome. NEJM, 1967, 276: 1279-1283
20. Rodrigues-Pinto, I. Agmon-Levin, N., Howard, A., Shoenfeld, Y. 2014. Fibromyalgia and cytokines. Immunol. Lett. 161(2), 200-203.
21. Salemi, S., Rethage, J., Wollina et al. Detection of IL-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor α in skin of patients with fibromyalgia. J Rheumatol. 2003, 30, 146-150.
22. Smart, P., Waylonis, G., Hackshaw. Immunologic profile of patients with fibromyalgia. American J Phys Med Rehab. 1997, 76, 231-234.
23. Sturgill, J., McGee, E., Menzies, V. Unique cytokine Signature in Plasma of patients with fibromyalgia, Journal of Imm. Research, 2014, Article ID 938576.
24. Wallace, D., Margolin, K. Acute-onset fibromyalgia as a complication of interleukin 2 therapy. ACR 1994-S73.
25. Wolfe, F., Anderson, J., Harkness, D. et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in FM. Arthr Rheum 1997, 40, 1560-70.
26. Xiao et al. Elevated serum high- sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. Rheumatol.int, 2013, 33 (5), 1259-12649.

*Презентиращ автор:
Д-р Валентина Решкова, дм
Клиника по ревматология,
Медицински университет,
УМБАЛ „Св. И. Рилски“,
1612 София
ул. „Урвич“ 13
e-mail: v_reshkova@abv.bg
тел.: 0878622443*