

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О. В. Парамонова, И. П. Гонтарь, А. В. Александров, А. И. Романов

*Кафедра госпитальной терапии ВолГМУ, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград,
Центр реабилитации Управления делами Президента РФ, Москва*

Впервые для иммунодиагностики ревматоидного артрита (РА) разработана доступная для применения в клинических лабораториях методика иммуноферментного определения уровня антител (АТ) к тиреоидным гормонам (T_3 и T_4) на основе иммобилизированной формы магнитоуправляемого сорбента. В сыворотках крови больных РА обнаружены АТ к T_3 и T_4 , их концентрация коррелирует с активностью патологического процесса. Показано, что уровень АТ к T_3 и T_4 достоверно отличается от содержания данных антител в сыворотке крови здоровых лиц. Выявление АТ к тиреоидным гормонам в предложенной модификации иммуноферментного анализа может быть использовано в качестве дополнительного теста в комплексной диагностике при уточнении степени активности патологического процесса и выделении клинических форм РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела, тиреоидные гормоны, иммобилизованные магнитосорбенты.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF EVALUATION OF ANTIBODIES TO THYROID HORMONES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O. V. Paramonova, I. P. Gontar, A. V. Alexandrov, A. I. Romanov

A technique of immunoenzyme evaluation of antibodies (AB) to thyroid hormones (conjugated T_4 and conjugated T_3) on the base of immobilized magnetic sorbents, which may be used in clinical laboratories, was elaborated for the first time. AB to conjugated T_4 and conjugated T_3 was revealed in sera of rheumatoid arthritis (RA) patients, their concentration correlated with the pathologic process activity. Level of AB to T_4 and T_3 differed significantly as compared with healthy persons. Evaluation of AB to thyroid hormones may be used as a complementary test in complex diagnosis in order to characterize the activity of pathologic process and clinical forms of RA.

Key words: rheumatoid arthritis, antibodies, thyroid hormones, immobilized magnetosorbents.

Международное десятилетие 2000—2010 г. объявлено Всемирной организацией здравоохранения как декада по заболеваниям костей и суставов, которая должна способствовать более глубокому пониманию патологии опорно-двигательного аппарата и ее связи с другими проявлениями и, в том числе, патологией эндокринной системы.

В настоящее время ревматоидный артрит рассматривается как хроническое системное воспалительное заболевание, приводящее к поражению не только суставов и околосуставных тканей, но и вегетативной и центральной нервной систем, эндокринной системы, с возможным нарушением их взаимосвязи, которое приводит к дополнительному осложнению течения основного заболевания [3].

Клиницистам известны частые проявления патологии функции эндокринных желез у больных РА в виде зоба, гипотиреоза, хронической надпочечниковой недостаточности и др. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) повышают активность метаболических процессов, стимулируют липогенез, усиливают поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью, активизируют глюконеогенез и гликогенолиз [6]. Тиреотропный гормон (ТТГ) и тиреоидные гормоны (трийодтиронин — T_3 , тироксин — T_4) усиливают как резорб-

цию, так и синтез костной ткани, выработку гликозаминогликанов и протеогликанов в соединительной ткани. Увеличение их количества в организме ведет к ускорению метаболизма костной ткани за счет роста числа и активности остеокластов, а также стимулирует остеобластическую функцию, что выражается в повышении в крови маркеров костеобразования [7]. ТТГ усиливает активность аденилатциклазы в синовиальных оболочках, что увеличивает продукцию галактуроновой кислоты фибробластами, приводя к накоплению синовиальной жидкости в суставах, и вызывает клинические проявления синовита [7, 8].

Метод иммуноферментного анализа (ИФА), используемый для определения уровня антител к ЩЖ, является быстрым, достаточно чувствительным и вполне надежным методом диагностики ее аутоиммунного поражения. В клинической практике принято исследовать антитела непосредственно к ткани ЩЖ — рецептору ТТГ и антитела к тиреопероксидазе. Аутоантитела к гормонам ЩЖ (ТНААб), направленные специфически против T_3 и T_4 , встречаются реже. Они известны с 1956 г., когда Robbins J. и соавт. впервые описали наличие T_4 -связываемого гаммаглобулина в случае папиллярной аденокарциномы ЩЖ, которую лечили йодом. Sakata S., Matsuda M., Ogawa T. и

соавт. [10] также изучали антитела к тиреоидным гормонам и сделали вывод, что преобладание аутоантител (анти- T_3 и анти- T_4) у большинства населения не типично, но их наличие может повышаться у пациентов с гипо-, гиперфункцией ЩЖ и при аутоиммунных заболеваниях, не связанных с патологией ЩЖ. По заключениям Thomas D. и соавт., даже в случаях отсутствия каких-либо клинических или биохимических изменений со стороны ЩЖ, наличие этих антител тем не менее отражает морфологические изменения внутри нее.

Предположив, что определение антител непосредственно к тиреоидным гормонам может являться тестом для диагностики аутоиммунного поражения ЩЖ, возникла необходимость в изучении возможности их определения, а также их роли и влияния на функцию щитовидной железы у больных РА.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение функциональной активности ЩЖ при РА, оценка степени и характера ее поражения и выявление особенностей антителогенеза к T_3 и T_4 у больных РА в зависимости от активности и системных проявлений основного заболевания.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 75 больных РА — 61 (81,4 %) женщина и 14 (18,6 %) мужчин в возрасте 25—78 лет, находившихся на стационарном лечении в клинической больнице СМП № 25 Волгограда. Из них 35 (46,6 %) женщин и 11 (14,6 %) мужчин относились к социально-активному населению, то есть находились в возрастных группах до 55 и 60 лет соответственно. Средний возраст пациентов составил $(54,1 \pm 11,6)$ года. Средняя продолжительность заболевания — $(9,47 \pm 8,83)$ года.

Диагноз РА ставили на основании тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования больных в соответствии с рабочей классификацией и номенклатурой ревматических заболеваний, рекомендованной III Всесоюзным съездом ревматологов, и согласно системе диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (1987 г.). Активность ревматического процесса оценивали на основании клинических данных, иммунобиохимических показателей и индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованным EULAR. I (минимальная) степень активности выявлена у 10 (13,4 %), II (умеренная) — у 42 (56 %) и III (максимальная) — у 23 (30,9 %) больных РА.

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации и рекомендациями по этике биомедицинских исследований.

Суставная форма отмечалась у 45 (60 %) человек, причем 23 (51 %) из них имели полисуставную

форму заболевания. Системные проявления РА были отмечены у 30 (40 %) человек.

На основании рентгенологических исследований суставов (по O. Steinbrocker) установлены следующие рентгенологические стадии поражения суставов: I стадия — у 12 (16 %), II — у 38 (50,6 %), III — у 19 (25,3 %) и IV — у 6 (8 %) больных РА. У 53 (70,7 %) больных в крови методом латекс-агглютинации был обнаружен ревматоидный фактор (РФ) класса IgM.

Среди больных РА тиреоидная патология обнаружена в 11 (14,6 %) случаях (при 0,4—2 % в общей популяции) — из них диффузный токсический зоб с тиреотоксикозом наблюдался у 4 человек (36,4 %), первичный гипотиреоз — у 2 (18,1 %), а хронический аутоиммунный тиреодит — у 5 (45,5 %) пациентов. Наиболее частая форма ХАИТ (по данным количественного изменения гормонов ЩЖ) — гипертиреоидная фаза ХАИТ — в 60 %.

При определении содержания антител к T_3 и T_4 в сыворотке крови методом твердофазного ИФА использовали иммобилизованные гранулированные антигенные препараты с магнитными свойствами в модификации Гонтаря И. П. и соавт. (1991 г.) [2] на основе тиреоидных гормонов T_3 и T_4 (коммерческий препарат «Тироксин» производства «Sigma», США, Cat. № T2652, коммерческий препарат «Трийодтиронин» производства «Sigma», США, Cat. № T2877). Результаты учитывали на многоканальном спектрофотометре «АС-8К» при длине волны 450 нм, полученные значения выражали в условных единицах оптической плотности (е.о.п.). Наличие антител считалось положительным при превышении значений оптической плотности на 2 средних квадратических отклонения от значений контрольной группы, которую составили здоровые лица — доноры Областной станции переливания крови (18 женщин и 12 мужчин в возрасте 18—56 лет), прошедшие тщательное медицинское обследование.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета «STATISTICA 6.0 for Windows» и программы «Biostatistics for Windows 4.03». Достоверными считались результаты при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение разработанной модификации иммуноферментного метода позволило выявить, что большинство пациентов с РА по сравнению с результатами у доноров имели повышенный их титр: для анти- T_3 — $(0,143 \pm 0,03)$ е.о.п. (у здоровых лиц $(0,028 \pm 0,008)$ е.о.п.) и для анти- T_4 — $(0,146 \pm 0,05)$ е.о.п. (у здоровых лиц $(0,034 \pm 0,008)$ е.о.п.) (рис.).

Достаточно высокая частота выявления анти- T_3 (в 39 %) и анти- T_4 (в 45 %) у больных РА побудила нас к детальному исследованию процессов

аутоантителообразования к тиреоидным гормонам в зависимости от активности и формы РА.

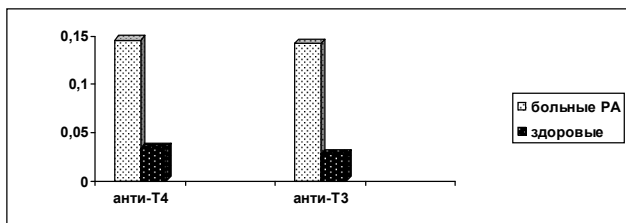


Рис. Титр антител к тироксину и трийодтирону у больных ревматоидным артритом и у здоровых лиц

При повышении активности патологического процесса РА отмечался рост св. T_4 и снижение св. T_3 в сыворотке крови больных РА, то есть наблюдалась картина дисбаланса тиреоидных гормонов. Содержание анти- T_4 и анти- T_3 у больных с РА прогрессировало при повышении степени активности заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Содержание тиреоидных гормонов и антител к ним в зависимости от активности ревматоидного артрита ($M \pm \sigma$)

РА	n	Св. T_4	Св. T_3	Анти- T_4	Анти- T_3
Активность I	20	15,25 ± 0,07	1,77 ± 0,50	0,116 ± 0,020*	0,120 ± 0,030*
Активность II	31	17,53 ± 3,66	1,56 ± 0,52	0,167 ± 0,060*	0,133 ± 0,040*
Активность III	24	20,95 ± 5,70**	1,55 ± 0,70	0,259 ± 0,110*	0,147 ± 0,020*

* Корреляция с достоверностью $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе;

** корреляция с достоверностью $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе.

В настоящее время не вызывает сомнений, что РА является заболеванием с системным поражением соединительной ткани, то есть поражаются не только соединительнотканые структуры суставов, но в патологический процесс вовлекаются и различные внутренние органы. Системные проявления заболевания, как правило, свидетельствуют о высокой активности РА, указывают на неблагоприятный клинический прогноз и требуют назначения адекватной терапии.

Нами наблюдалось 30 (40 %) пациентов с суставно-висцеральной формой РА. При поступлении в стационар у пациентов этой группы, в сравнении с больными с суставной формой заболевания, выявлены более высокие значения уровня антител к тиреоидным гормонам ($p > 0,05$).

Среди больных РА с висцеральными проявлениями мы выделили две группы пациентов: с преимущественным поражением щитовидной железы (группа 1) и с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, без поражения ЦЖ (группа 2). Выбор данных групп был обусловлен тем, что многие симптомы, такие как тахикардия, нарушение

ритма и блокады различного рода, неприятные ощущения и боли в области сердца, изменения миокарда, главным образом, обменно-дистрофического характера и некоторые другие, могут быть обусловлены как поражением непосредственно сердечно-сосудистой системы, так и наличием аутоиммунной патологии (АТП).

Повышенные значения антител к T_3 и T_4 выявлялись у всех больных с поражением щитовидной железы (100 %) и в 75 % с поражением сердечно-сосудистой системы (табл. 2).

Таблица 2.

Количество тиреоидных гормонов и АТ к ним у больных с системной формой РА ($M \pm \sigma$)

Св. T_4 , пмоль/мл	Св. T_3 , пмоль/мл	АТ к T_4 , е.о.п	АТ к T_3 , е.о.п.
Группа 1 (с поражением ЦЖ) (n = 11)			
19,0 ± 6,3	4,9 ± 1,80	0,203 ± 0,050#	0,151 ± 0,030**
Группа 2 (без поражения ЦЖ) (n = 8)			
17,5 ± 4,3	3,88 ± 0,69	0,147 ± 0,060*	0,123 ± 0,220*

* Достоверные различия с группой доноров;

Достоверные различия между клиническими группами.

У пациентов с АТП по сравнению с группой с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы имелось достоверное превышение уровня антител к T_3 и T_4 ($p < 0,05$). Показатели количества T_3 и T_4 у больных с АТП имели более высокие значения, чем у лиц с сердечно-сосудистыми нарушениями, но эти данные имели недостоверные различия ($p > 0,05$).

Кроме того, отмеченное нами эутиреоидное состояние у больных РА (86,7 %) качественно отличается от такового у здоровых лиц, так как при данной патологии на фоне эутиреоза развивается синдром низкого уровня T_3 (low T_3).

Считается, что low T_3 возникает в качестве общего ответа организма как компенсаторная реакция и отражает адаптивные реакции обмена и экономии энергии в условиях хронического воспалительного процесса. Кроме того, нами отмечен сдвиг соотношения уровней св. T_3 и св. T_4 при РА, который, возможно, связан с развитием изменений метаболизма тиреоидных гормонов в периферических тканях, снижением чувствительности рецепторов к ним в клетках и тканях-мишенях, а также уменьшением активности T_4 -дейодаз [1, 5], что приводит к уменьшению сывороточного уровня T_3 , образованию повышенного уровня реверсивного T_3 и часто сочетается с увеличением количества T_4 . Антитела блокируют конверсию тироксина в трийодтиронин, вследствие этого организм компенсаторно начинает вырабатывать повышенное количество T_4 , но из-за измененной структуры гормона вместо трийодтиронина образуется его обратная форма — реверсивный T_3 , что лабораторно проявляется снижением уровня свободного T_3 , но

клинически не дает проявлений гипотиреоза. Таким образом, объяснима и взаимосвязь, что чем больше количество антител, тем выше содержание в крови тироксина и ниже уровень трийодтиронина. С другой стороны, это можно объяснить тем, что кроме аутоиммунных механизмов в повреждении ЩЖ важную роль играет непосредственное влияние «провоспалительных» цитокинов, которые могут усиливать иммунные реакции и дополнительно стимулировать продукцию гормонов ЩЖ [9]. ЩЖ экспрессирует интерлейкины, когда подвергается воздействию циркулирующих иммунных комплексов (которые при РА образуются в избыточном количестве), а цитокины, в свою очередь, стимулируют пролиферацию фибробластов, избыточную выработку коллагена и гликозаминогликанов, приводящую к сужению суставной щели, образованию костных выростов и снижению функциональной активности сустава [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сыворотке крови значительной части больных РА обнаружены антитела к тиреоидным гормонам (в 45 % обнаруживаются анти- T_4 и в 39 % — анти- T_3), содержание которых зависит от активности патологического процесса. Выявлено достоверное снижение уровня T_3 и тенденция к нарастанию T_4 , пропорционально повышению активности РА, что следует рассматривать как синдром «низкого T_3 » при данном заболевании. Определение антител иммуноферментным методом с использованием иммобилизированной формы магнитоуправляемого сорбента может использоваться для уточнения отдельных звеньев патогенеза РА, а также для улучшения качества иммунодиагностики данного заболевания, для характерис-

тики активности РА, определения вовлечения ЩЖ в патологический процесс и прогнозирования клинических форм заболевания наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Габитова Л. Р.* Показатели тиреоидной системы и обмена протеогликанов у женщин больных первичным деформирующим остеоартрозом и их динамика под влиянием лазеропунктуры: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1998.
2. *Гонтарь И. П., Зборовский А. Б., Левкин С. В., Сычева Г. Ф.* Способ получения магнитных полиакриламидных гранул. Авторское свидетельство на изобретение № 1582657. — 1990.
3. *Насонова В. А.* // *Consilium medicum.* — 2002. — Т.1, № 1. — С. 25—28.
4. *Рожинская Л. Я.* Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). — М., 1996.
5. *Шульгина В. Ю, Фадеев В. В, Мельниченко Г. А.* // *Клин. и эксперим. тиреоидология.* — 2006. — Т. 2, № 4. — С. 21—30.
6. *Fransis R. M., Sutcliffe A. M. and Scane A. C.* // *Chapman and Hall Medical.* — London, 1998. — P. 29—51.
7. *Greenspan S. L., Greenspan F. S.* // *Ann Intern Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 750—758.
8. *Papanikolaou D. A.* // *Ann Intern Med.* — 1998. — Vol. 128. — P. 127—137.
9. *Sakata S., Matsuda M., Ogawa T., et al.* // *Clin. Endocrin. (Oxf.).* — 1994. — Vol. 41, № 3. — P. 365—370.

Контактная информация:

Парамонова Ольга Владиславовна — ассистент кафедры госпитальной терапии ВолГМУ, e-mail: Venera243@hotmail.com