Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

**Москва
«ПЛАНЕТА»**

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

А437

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:

Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;

Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:

А.В. Александров, доктор медицинских наук;

С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;

Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;

А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь С.В. Попов

А437

Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

© Коллектив авторов, 2019

© Оформление, ООО «Планета», 2019

ISBN 978-5-907192-54-6

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Гонтарь И.П.¹, Русанова О.А.¹, Емельянова О.И.¹,

Красильников А.Н.², Парамонова О.В.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

*² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград, Россия.*

Целью исследования являлось определение влияния проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий на динамику исследуемых тиреоидных показателей и антител к ним. Под наблюдением находились 73 человека, с сочетанной патологией – ревматоидный артрит и тиреоидные заболевания 35 практически здоровых лиц. В качестве антигенов использовались коммерческие препараты «L-тироксин» и «Трийодтиронин». Антитела к ним определяли иммуноферментным методом при фиксации антигена эмульсионной полимеризацией в потоке газообразного азота с включением магнитного материала и ковалентного связывания глютаровым альдегидом в модификации И.П. Гонтаря с соавт. 2001 г. В группе больных в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий (НПВП и базисные препараты в сочетании с плазмаферезом.) произошло достоверное снижение уровня АТ к ТЗ и Т4 ($p < 0,05$) АТ к Т4 $0,137 \pm 0,010$ е.о.п., АТ к ТЗ $0,117 \pm 0,001$ е.о.п. Количество АТ к Т4 $0,091 \pm 0,0009$ е.о.п., АТ к ТЗ $0,079 \pm 0,0008$ е.о.п. после проведенной терапии. Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии в комплексном лечении больных РА базисных препаратов, являющихся основой реабилитационных мероприятий и экстракорпоральных методов (плазмафереза), приводящих к значимому снижению интенсивности антителогенеза, нормализации уровня тиреоидных гормонов и уменьшению активности заболевания.

Ключевые слова: антитела, ревматоидный артрит, тироксин, трийодтиронин.

IMMUNOLOGIC CORRELATION WITH THYROID HORMONES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN HOSPITAL SETTINGS

Gontar' I.P.¹, Rusanova O.A.¹, Emelyanova O.I.¹,

Krasilnikov A.N.², Paramonova O.V.²

¹FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky» Volgograd, Russia;

*²FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia,
Volgograd, Russia*

The objective of study was to determine the effect of administered therapeutic and rehabilitation care on the status of thyroid parameters and their antibodies. We followed up 73 individuals with a combined condition (rheumatoid arthritis and thyroid disease), and 35 apparently healthy individuals. Commercial formulations L-thyroxin and Triiodothyronine were used as antigens. Their antibodies were determined using immunoenzyme assay with fixing the antigen by emulsion polymerization in gaseous nitrogen flow with inclusion of magnetic material and covalent binding by glutaraldehyde as modified by Gontar et al (2001). The group of patients received therapeutic and rehabilitation care consisting of NSAIDs and disease-modifying antirheumatic drugs in combination with plasmapheresis. This group showed a reliable reduction in antibodies to T3 and T4 ($p < 0.05$); antibodies to T4 were 0.137 ± 0.010 absorbance units, and antibodies to T3 were 0.117 ± 0.001 absorbance units. After the administered therapy the amount of antibodies to T4 was registered at 0.091 ± 0.0009 , antibodies to T3 0.079 ± 0.0008 . The obtained findings indicate a positive effect produced on patients with rheumatoid arthritis by complex treatment with disease-modifying drugs as the basis of rehabilitation, and extracorporeal methods (plasmapheresis). The effect consisted in significant reduction in the intensity of antibody production, normalization of thyroid hormone levels and reduced activity of the disease.

Key words: antibodies, rheumatoid arthritis, thyroxin, triiodothyronine.

Введение/цель

Развитие и течение РА связано с изменением общей и иммунологической реактивности организма, сложными ферментативными и обменными сдвигами, в регуляции которых большое значение имеет эндокринная система. Известно, что гормоны щитовидной железы являются регуляторами трофических функций организма, обмена веществ, оказывают влияние на адаптационно-приспособительные процессы. Тиреоидные гормоны регулируют процессы развития, созревания, специализации и обновления почти всех тканей организма, при-

чем оказывают более выраженное влияние на деление клеток, чем на их восстановление, повышают активность метаболических процессов, стимулируют липогенез, глюконеогенез и гликогенолиз и др. Гормоны щитовидной железы усиливают как резорбцию, так и синтез костной ткани, выработку гликозаминогликанов и протеогликанов в соединительной ткани. Избыточная концентрация тиреоидных гормонов способствует усилению воспалительных реакций и дискордантности обмена веществ.

Цель: определить влияние проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий на динамику исследуемых тиреоидных показателей и антител к ним.

Материал и методы

Под наблюдением находились 73 человека, с сочетанной патологией – ревматоидный артрит и тиреоидные заболевания ((АТП) (ХА-ИТ в фазе эутиреоза, первичный гипотиреоз на фоне атрофической формы ХАИТ, гипертиреоз на фоне ХАИТ, смешанный токсический зоб), причем средняя продолжительность манифестного заболевания щитовидной железы составила $3,01 \pm 1,74$ года, что в большинстве случаев, свидетельствует о развитии/обострении тиреоидной патологии на фоне уже имеющегося РА, и 35 практически здоровых лиц – доноров станции переливания крови, практически здоровых лиц возрасте от 24 до 56 лет (22 женщины и 11 мужчин), прошедших тщательное обследование сыворотку которых использовали в качестве контроля. В зависимости от вида проводимой терапии было сформировано три группы. В состав первой группы из пяти человек вошли пациенты которые получали нестероидные противовоспалительные препараты регокс или в/м, базисные препараты (метотрексат, арава, делагил), ГКС (местно). Вторую группу сформировали из 6 пациентов, получавших НПВП, базисные препараты в сочетании с системными ГКС (15-40 мг/с). Третью группу образовали четыре человека для лечения которых использовали НПВП и базисные препараты в сочетании с

методами экстракорпоральной терапии (плазмоферез). Пациенты получали лекарственные препараты в общепринятых дозировках.

В качестве антигенов использовались коммерческие препараты «L-тироксин» и «Трийодтиронин» («Берлин-Хеми», Менарины, Германия), концентрация белка для раствора тироксина составила 245 мкг/мл, трийодтиронина – 160 мкг/мл.

Антитела к T_3 и T_4 определялись иммуноферментным методом при фиксации антигена в магнитоуправляемых сорбентах (МС). Для получения иммобилизированной формы тироксина (трийодтиронина) использовали его раствор с концентрацией 100 мкг/мл и рабочего разведения сыворотки (1:100). Учитывая низкую молекулярную массу гормонов, составляющую 776,8 Д для T_4 и 650,98 Д для T_3 , иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в модификации И.П. Гонтаря с соавт. (2001 г.) с добавлением промежуточного этапа активации глутаровым альдегидом, что обеспечивает сшивку полиакриламида с тиреоидным гормоном, включенным в гранулу.

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. При сопоставлении значений оптической плотности отражающих концентрацию анти- T_3 и анти- T_4 контрольной группы и больных РА посредством ROC-анализа, показатели, превышающие точки разделения (0,106 е.о.п. для анти- T_3 и 0,108 для анти- T_4), считали положительными, в противном случае результат считали отрицательным.

Концентрацию свободного тироксина в плазме крови определяли путем иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы ЗАО «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, Россия) согласно инструкции изготовителя. Концентрацию свободного трийодтиронина в плазме

крови определяли путем иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы ООО «Хема-Медика» (Москва, Россия) согласно инструкции изготовителя.

С диагностической целью, а также для оценки корреляции с изучаемыми показателями были проведены иммунологические пробы, позволяющих охарактеризовать иммунный статус больных. Методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини определяли уровень сывороточных иммуноглобулинов – IgA, IgG и IgM. Антинуклеарный фактор (АНФ) исследовался по Кунсу. IgM-РФ и С-реактивный белок (СРБ) выявляли с помощью теста латекс агглютинации. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом преципитации с полиэтиленгликолем 6000 по Haskova в модификации Б.А. Лемперта (1988).

Результаты/обсуждение

В первой группе, представленной, в основном пациентами с умеренной активностью, уровень АТ к Т3 и Т4 был изначально невысокий, АТ к Т4 $0,127 \pm 0,013$ е.о.п., АТ к Т3 $0,110 \pm 0,013$ е.о.п. и в результате лечения произошла нормализация данного показателя, АТ к Т4 $0,098 \pm 0,010$ е.о.п., АТ к Т3 $0,058 \pm 0,011$ е.о.п. Более выраженный эффект лечения наблюдался у больных, принимавших глюкокортикостероиды. В этой группе, по данным ИФА, наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению количества АТ к тиреоидным гормонам АТ к Т4 $0,118 \pm 0,014$ е.о.п., АТ к Т3 $0,113 \pm 0,012$ е.о.п. Снижение уровня антител под влиянием ГКС АТ к Т4 $0,083 \pm 0,010$ е.о.п., АТ к Т3 $0,091 \pm 0,020$ е.о.п. В III группе больных в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий произошло достоверное снижение уровня АТ к Т3 $0,137 \pm 0,010$ е.о.п., в результате терапии – АТ к Т3 $0,117 \pm 0,001$ е.о.п. Количества АТ к Т4 $0,091 \pm 0,0009$ е.о.п., после проведенных лечебно реабилитационных мероприятий: АТ к Т3 $0,079 \pm 0,0008$ е.о.п. (Таб. 1).

**Содержание тиреоидных гормонов и АТ к ним у больных РА
в зависимости от вида проводимой терапии (М±σ).**

Терапия	n	Время обследования	Св. Т ₄ пмоль/мл	Св. Т ₃ пмоль/мл	АТ к Т ₄ , е.о.п	АТ к Т ₃ , е.о.п.
I	5	До лечения	15,4±1,2	3,98±1,18	0,127±0,013 *	0,110±0,013 *
		После лечения	14,3±0,9 (p=0,11)	4,1±0,69 (p=0,61)	0,098±0,01 (p=0,4)	0,085±0,011 (p=0,51)
II	6	До лечения	18,1±1,1	3,88±1,8	0,118±0,014 *	0,113±0,012 *
		После лечения	14,0±0,9 (p=0,02)	3,26±0,33 (p=0,0099)	0,083±0,01 (p=0,041)	0,091±0,02 (p=0,071)
III	4	До лечения	18,3±2,0	3,58±0,43	0,137±0,010 *	0,117±0,01*
		После лечения	15,7±0,5 (p=0,002)	4,31±0,38 (p=0,025)	0,091±0,009 (p=0,019)	0,079±0,008 (p=0,047)

Примечание: * – достоверные различия с группой доноров (p<0,05);

На фоне приема ГКС отмечается выраженное снижение уровня всех тиреоидных гормонов, по всей вероятности, связанное с нарушением функции передней доли гипофиза. Глюкокортикоиды, как эндогенные, секретирующиеся в ответ на стрессорные воздействия, так и экзогенные, являются мощными ингибиторами секреции ТТГ и высвобождения гормонов из щитовидной железы, подавляют Т₄ – Т₃ дейодирование. Кроме того, ГКС вызывают уменьшение уровня Т₃ и Т₄ за счет нарушения внутрисосудистой доставки тиреоидных гормонов на периферию. Прием глюкокортикоидов приводит к снижению концентрации тироксинсвязывающего глобулина, являющегося основным белком крови, который связывает до 85% Т₃ и Т₄ и ограничивает в строгих пределах фракцию свободных гормонов, регулируя скорость их доставки в свободный кровоток.

В первой группе, представленной, в основном пациентами с умеренной активностью заболевания, уровень АТ к Т3 и Т4 был изначально невысокий, и, несмотря на то, что в результате лечения произошла нормализация данного показателя, уменьшение его по сравнению с исходными значениями было недостоверным ($p < 0,05$). Более выраженный эффект лечения наблюдался у больных, принимавших глюкокортикостероиды. В этой группе, по данным ИФА, наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению количества АТ к тиреоидным гормонам (достоверно к тироксину ($p > 0,05$) и недостоверно к трийодтирону ($p > 0,05$)). Снижение уровня антител под влиянием ГКС вполне объяснимо их иммуносупрессивным воздействием, а также выраженным противовоспалительным свойством. Отсутствие нормализации показателей АТ при лечении ГКС определяется, вероятно, тяжестью течения, высокой активностью, наличием внесуставных проявлений, то есть значительными сдвигами показателей иммунного статуса у больных, вошедших в эту группу. В III группе больных в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий произошло достоверное снижение уровня АТ к Т3 и Т4 ($p < 0,05$), сопровождавшееся положительной клинико-лабораторной динамикой. Так, процент содержания АТ у данной группы пациентов при поступлении составил 57,1%, а при выписке произошло снижение до 42,8%. Что касается количества Т3и Т4, то при использовании данных методов лечения произошло снижение до нормы количества тироксина и возрастание до нормальных значений уровня трийодтиронина.

Выводы/заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии в комплексном лечении больных РА базисных препаратов, являющихся основой реабилитационных мероприятий и экстракорпоральных методов (плазмафереза), приводящих к значимому снижению интенсивности антителогенеза, нормализации уровня тиреоидных гормонов и уменьшению активности заболевания. Выявленная динамика исследуемых показателей позволяет использовать определение уровня АТ к тиреоидным гормонам в оценке эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий на стационарном этапе и прогнозировать уменьшение возможного поражения щитовидной железы в процессе лечения РА.

Применение в комплексном лечении больных РА иммуносупрессивных препаратов и особенно методов экстракорпоральной терапии приводит к выраженному снижению уровня антител к T_3 и T_4 , при использовании ГКС наблюдается снижение и уровня тиреоидных гормонов, что ограничивает их применение при патологии щитовидной железы. Снижение количества антител к изученным гормонам при РА в период стационарного этапа реабилитации свидетельствует о положительном воздействии комплексной терапии на иммунные звенья патогенеза этих заболеваний.

Список литературы

1. Парамонова О.В., Романов А.И., Гонтарь И.П., Зборовский А.Б. Антителообразование к тиреоидным гормонам при ревматоидном артрите, как возможный механизм нарушения функции щитовидной железы // Кремлевская медицина. Клинический вестник, №1, 2008 г. – С. 91-93.

Paramonova OV, Romanov A.I., Gontar I.P., Zborovsky AB Antibody to thyroid hormones in rheumatoid arthritis, as a possible mechanism for dysfunction of the thyroid gland // Kremlin medicine. Clinical Bulletin, №1, 2008 – P. 91-93.

2. Емельянов Н.Н., Русанова О.А., Парамонова О.В., Гонтарь И.П., Зборовская И.А. Иммуносорбция аутотиреоидных антител как метод лечения хронического аутоиммунного тиреоидита // Врач-аспирант. – 2010. – № 6.1(43). – С. 122-128.

N.N. Yemelyanov, O.A. Rusanova, O.V. Paramonova, I.P. Gontar, I.A. Zborovskaya Immunosorption of autothyroid antibodies as a method of treatment of chronic autoimmune thyroiditis // PhD student. – 2010. – No. 6.1 (43). – P. 122-128.

3. Парамонова О.В., И.П. Гонтарь, О.А. Русанова Есть ли особенности в клинической картине ревматоидного артрита при сопутствующей патологии щитовидной железы? // Тезисы докладов. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» – Москва, – 2011. – С. 221.

Paramonova O.V., Gontar I.P., Rusanova O.A. Are there any features in the clinical picture of rheumatoid arthritis with concomitant pathology of the thyroid gland? // Abstracts. XVIII Russian National Congress "Man and Drugs" – Moscow, – 2011. – P. 221.

4. Гонтарь И.П., Русанова О.А., Красильников А.Н., Парамонова О.В, Трофименко А.С., Маслакова Л.А., Емельянова О.И. Возможность изменения содержания анти tireоидных антител у больных с аутоимунным поражением щитовидной железы. //Актуальные проблемы современной ревматологии: сборник научных работ /под ред. Академика РАН А.Б. Зборовского, Волгоград 2016. С. 27.

Gontar I.P., Rusanova O.A., Krasilnikov A.N., Paramonova O.V., Trofimenko A.S., Maslakova L.A., Emelyanova O.I. The ability to change the content of antithyroid antibodies in patients with autoimmune thyroid disease. //Actual problems of modern rheumatology: a collection of scientific works / ed. Academician of the Russian Academy of Sciences A.B. Zborovsky, Volgograd 2016. P. 27.

5. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Патент России № 1582657. 1993. / Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф.

The method of obtaining magnetic polyacrylamide granules // Russian Patent No. 1582657. 1993. / Gontar I.P., ZborovskyAB, Levkin S.V., Sycheva GF.