

туалет полости рта. Из-за длительных болей у пациентки отмечались явления депрессии, астенизации. БП при проведении ТЭДМ составлял 7ГС, пороговая величина ЯЗ-ответа при исследовании НФР составляла 8,0 мА, а интенсивность болевого ощущения по шкале ВАШ оценивалась больной в 9 баллов. Проведение 10 сеансов магнитной стимуляции по вышеуказанной методике позволило добиться значительного регресса болевого синдрома и снижения суточной дозы карбомазепина до 400 мг. Улучшилось настроение, к больной вернулась обычная повседневная активность, нормализовался сон. БП увеличился до 77°С, пороговая величина КЗ-ответа возросла до 9,7 мА, а интенсивность болевого ощущения по шкале ВАШ оценивалась больной в 4 балла.

#### Выводы

1. Эффективность лечения обострения НТН у больных с АДЭ при совмещении традиционной терапии с курсом ТМС оказалась значительно выше, чем при изолированном применении стандартной медикаментозной терапии.

2. Терапевтическое действие ТМС чаще всего обнужалось уже после первой процедуры, однако не являлось стойким. Положительный эффект курсового воздействия оказался более продолжительным и отчетливым.

3. Под влиянием курсовой терапии ТМС наиболее положительной динамике подверглись такие параметры, как частота, продолжительность и интенсивность болевых пароксизмов.

4. В ходе проведенного исследования не было выявлено каких-либо побочных явлений после однократного и курсового воздействия ТМС.

#### Литература

1. Айрапетян К.В., Никитин С.С. // *Актуальные вопросы неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. Башкирская государственная медицинская академия.* — Уфа, 1998. — С. 10—11.
2. Гречко В.Е., Лузин М.Н., Мамедбеков Ф.Н. *Клиника, диагностика и лечение невралгий тройничного нерва.* — М., 1989. — 18 с.
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Вейн А.М. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 1996. — № 1. — С. 107-111.
4. Степанченко А.В., Гречко В.Е., Нейматов Э.М. *Краниальные нервы в норме и при патологии.* — М., МНПИ, 2001. — 240 с.
5. Степанченко А.В., Нейматов Э.М. *Использование «словаря боли» у больных невралгией тройничного нерва.* — М., 2000. — 10 с.
6. Стихина Н.Я., Лысков Е.Б. и др. // *Журн. неврол. и психиатр.* — 1999. — № 10. — С. 26-29.
7. Ярославский Ю., Бельмекер Р.Х. // *Там же.* — 1997. — № 6-С. 68-70.
8. Barker A. // *Journal Neurophysiology.* — 1991. — Vol. 8(1). — P. 26-29.
9. Ben-Shachar D., Belmaker R.H., Grissaru N. // *Journal Neural transmission.* — 1997. — Vol. 7. — P. 191.
10. Eirsching R. // *Medical Academia Lissens.* — 1992. — Vol. 1. — P. 263-268.
11. Pascual-Leone A., Rubio B. et al. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P.233-237.

## Антителообразование к тиреоидным гормонам при ревматоидном артрите как возможный механизм нарушения функции щитовидной железы

О.В. Парамонова, А.И. Романов, И.П. Гонтарь, А.Б. Зборовский

ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, г. Волгоград; Волгоградский ГМУ; Центр реабилитации УД Президента РФ

Активное изучение ревматоидного артрита (РА) начато еще в середине прошлого столетия, однако и сегодня интерес к этому классическому аутоиммунному ревматическому заболеванию не ослабевает. Значимость данной проблемы для современной ревматологии неоспорима. Она обусловлена широкой распространенностью РА, высокой ежегодной заболеваемостью, а также неуклонным прогрессированием болезни, приводящим к быстрой инвалидизации. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении указанной патологии, задача своевременной постановки диагноза, назначения адекватной терапии и контроля за ее эффективностью часто бывает осложнена. Вариабельность клинической картины осложняет диагностику, что, в свою очередь, не позволяет выработать оптимальную терапевтическую тактику.

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 [14].

Реализация адаптивных процессов у больных РА происходит через перестройку нейроэндокринного и иммунного статусов, что позволяет сохранить гомеостаз на необходимом уровне [8, 13, 14]. Особое значение при этом играет функционирование щитовидной железы [1, 2, 3]. Имеющиеся у больных РА эндокринные нарушения можно объяснить наличием в крови аутоантител к клеткам эндокринных органов и вырабатываемым ими гормонам, конкуренцией аутоантител, иммунных комплексов и гормонов за рецепторы в клетках-мишенях, а также нарушением микроциркуляции ткани щитовидной железы [4].

Антителообразование к гормонам щитовидной железы при РА представляет собой малоизученную проблему. 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, причем оказывают более выраженное влияние на деление клеток, чем на их восстановление, повышают активность метаболических процессов, стимулируют липогенез, глюконеогенез и гликогенолиз, увеличивают поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью, активизируют защитные силы организма, тем самым проявляя противомикробное и антивирусное действие и др. [11].

Имеющиеся в настоящее время сведения о функциональной активности щитовидной железы при РА основаны на результатах изучения лишь отдельных показателей состояния этой железы и являются довольно противоречивыми. Поэтому, несмотря на большое число исследований, проводимых в этой области, проблема сочетанной аутоиммунной патологии еще далека от разрешения.

Определение уровня антител к компонентам щитовидной железы является быстрым, достаточно чувствительным и вполне надежным методом диагностики её аутоиммунных заболеваний, а в ряде случаев, в частности при болезни Грейвса, оно может помочь оценить прогноз консервативной терапии. В клинической практике принято определять антитела к рецептору ТТГ и антитела к тиреопероксидазе. Однако не всегда данные антитела являются независимым маркером аутоиммунной патологии [9].

Количество тиреоидных гормонов и антител к ним в сравниваемых группах

Показатель	РА	РА и ауто тиреоидная патология	Здоровые
Свободный $T_4$ , пмоль/мл	19,0±4,07*	23,4±2,6*	15,2±2,25
Свободный $T_3$ , пмоль/мл	4,2±1,33*	3,3±0,77*	2,01±0,44
Антитела к $T_4$ , е.о.п.	0,143±0,034*	0,203±0,05*	0,034±0,008
Антитела к $T_3$ , е.о.п.	0,123±0,028*	0,151±0,039*	0,028±0,008

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с донорами.

В числе основных задач Всемирной декады по заболеваниям (2000–2010 г.г.), поражающим двигательный аппарат человека, было названо внедрение в практику новых методов ранней диагностики и лечения с учетом не только клинической, но и экономической эффективности и целесообразности. Как показали новейшие разработки, иммуноферментные методы анализа (ИФА) с использованием иммобилизованных магнитосорбентов (МС) на основе антигенов нуклеиновой, липидной и белковой природы в полной мере отвечают указанным требованиям.

Целью нашего исследования явилось усовершенствование иммунологической диагностики РА, сочетающегося с поражением щитовидной железы, на стационарном этапе реабилитации путем определения АТ к тиреоидным гормонам с использованием иммобилизованной формы магнитоуправляемого сорбента.

### Материалы и методы исследования

Исследовалась сыворотка 36 практически здоровых лиц (доноров Областной станции переливания крови), 75 больных РА и 25 больных с сочетанной патологией — РА и ауто тиреоидные заболевания (АТП). Обследованные нами больные являлись пациентами ревматологического и эндокринологического отделений МУЗ ГБ СМП № 25 г. Волгограда.

Антитела (АТ) к  $T_3$  и  $T_4$  определяли иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных магнитосорбентов. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинции, найденных для здоровых лиц, более чем на 2с.

Обработка данных проводилась с использованием программного пакета «STATISTICA 6,0 FOR WINDOWS». Выбор статистических критериев производился нами, исходя из цели исследования, решаемых при этом задач и рекомендаций по биостатистике.

### Результаты исследования и их обсуждение

Среди больных РА тиреоидная патология обнаружена в 11 (14,6%) случаях (при 0,4–2% в общей популяции) — из них ДТЗ с тиреотоксикозом наблюдался у 4 (36,4%) человек, первичный гипотиреоз — у 2 (18,1%), а ХАИТ — у 5 (45,5%) пациентов.

У пациентов РА средние значения уровня св.  $T_4$  составили  $19,0 \pm 4,07$  пмоль/мл, а  $T_3$  —  $4,2 \pm 1,33$  пмоль/мл; у больных же с сочетанной патологией средние значения уровня св.  $T_4$  —  $23,4 \pm 2,6$  пмоль/мл, св.  $T_3$  —  $3,3 \pm 0,77$  пмоль/мл (достоверно по сравнению с донорами,  $p < 0,05$ ), т.е. отмечается повышение уровня тироксина и понижение трийодтиронина (картина дисбаланса тиреоидных гормонов) при присоединении патологии щитовидной железы.

Повышенные уровни АТ к тиреоидным гормонам при применении ELISA-теста с использованием иммобилизованных магнитосорбентов выявлены: АТ к  $T_3$  — у 39%, АТ к  $T_4$  — у 45% больных РА и у 100% у пациентов РА с АТП, при этом во всех случаях исследуемые показатели коррелировали со степенью активности заболевания ( $p < 0,05$ ). Уровень исследуемых антител не зависел от возраста и пола пациентов.

Были выявлены коррелятивные связи между содержанием уровня  $T_3$  и  $T_4$  и антител к ним у больных РА с АТП и параметром DAS 28. При DAS 28  $> 5,1$  (III степень активности) достоверная корреляция наблюдалась с уровнем АТ к  $T_4$  ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,039$ ) и обратная с уровнем  $T_3$  ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,048$ ).

С уровнем АТ к  $T_3$  и содержанием  $T_4$  отмечались слабые корреляционные связи ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,3$  и  $r = 0,21$ ,  $p = 0,49$ ). При I и II степени активности достоверной корреляции не выявлено. В связи с этим АТ к гормонам щитовидной железы можно рассматривать как своеобразный серологический маркер активности РА и использовать их в качестве дополнительных индикаторов тяжести патологического процесса.

Изучение содержания уровня антител к тиреоидным гормонам у больных РА с АТП в зависимости от стадии РА, функционального класса поражения суставов, длительности РА, сероварианта РА достоверных различий с группой РА без сопутствующей ауто тиреоидной патологии не выявило ( $p > 0,05$ ). Отмечаются лишь достоверно более высокие показатели содержания АТ к  $T_3$  и АТ к  $T_4$  ( $p < 0,05$ ) у пациентов РА с АТП, чем у больных РА без АТП.

Полученные данные исследований уровней  $T_3$  и  $T_4$  у больных РА характеризуют синдром эутиреоидной патологии, при котором резко усиливается дегградация  $T_4$  в периферических тканях с одновременным увеличением его продукции. Снижение  $T_3$  объясняется недостаточной его выработкой в результате торможения его образования.

Мы предположили, что аутоантитела к тиреоидным гормонам прикрепляются там, где происходит диссоциация ионов йода, и при этом соответственно освобождаются нековалентные связи для возможного взаимодействия с антителами, что изменяет нормальный метаболизм гормонов. 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 [7]. Таким образом, объяснима и взаимосвязь — чем больше количество антител, тем выше содержание в крови тироксина и ниже уровень трийодтиронина [13, 15].

Процесс образования р $T_3$  рассматривают как путь изъятия избыточного количества тироксина из обмена веществ. Содержание р $T_3$  резко повышается при состояниях, когда необходимо сберечь энергию, предохранить организм от перегрева при голодании, повышении температуры тела, системных или тяжелых заболеваниях, а также в пожилом и старческом возрасте [5, 10].

Таким образом, уровень антител можно рассматривать в качестве критерия, прогнозирующего развитие тиреоидной патологии у больных РА — чем выше количество анти- $T_3$  и анти- $T_4$  у больных без АТП, тем чаще у таких больных в последующем развивалось поражение ЩЖ, по сравнению с пациентами, имевшими низкий уровень антител к  $T_3$  и  $T_4$ , и позволит проводить своевременную коррекцию начинающих нарушений в щитовидной железе.

### Выводы

1. В сыворотках крови значительной части больных РА, и всех больных с сочетанной патологией (РА и АТП) методом ИФА с применением иммобилизованной формы магнитоуправляемого сорбента выявляются АТ к тиреоидным гормонам — тироксину и трийодтиронину.

2. Уровень АТ к  $T_3$  и  $T_4$  коррелирует со степенью активности РА, что позволяет использовать их определение в качестве дополнительного критерия активности патологического процесса.

3. Обнаруженные закономерности выявления антител к гормонам щитовидной железы у больных РА с повышенными титрами АТ к Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> дают возможность прогнозировать клинический вариант заболевания и проводить своевременную коррекцию начинающихся нарушений.

4. Изучение антителообразования к тиреоидным гормонам расширяет имеющиеся представления о патогенезе РА и намечает направления для дальнейших научных изысканий.

#### Литература

1. Акмаев И. Г. // *Успехи физиологических наук.* — 1996. - Т. 27, №1. - С. 3-17.
2. Бадюкин В. В., Гиляревский С. Р. // *Медицинская помощь.* — 1999. - №4. - С. 16-18.
3. Баймухамедова Р.О. *Возрастные и эндокринные аспекты ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Институт ревматологии Российской академии медицинских наук.* - М., 1993. - 44с.
4. Борис А.М. // *Здравоохранение.* — 2002. — С. 45—47.
5. 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.
6. Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф. *Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Авт. Свид. На изобретение № 15882657.* - 1990.

7. Серебряков В.Г. *Ревматоидный артрит и системная красная волчанка, сочетающиеся с поражением щитовидной железы: Автореф. ... канд. мед. наук.* — М., 1990.

8. Сорока Н.Ф., Ягур В.Е. *Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения.*— Минск: Беларусь, 2000. — 190 с.

9. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Гитель Е.П. и др. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2006. Т. 2, № 2. - С. 48-55.

10. Хетагурова З.В. *Функциональное состояние гипофиза, периферических эндокринных желез и пути коррекции основных гормональных нарушений у больных РА: Автореф. дис.... д-ра. мед. наук / Институт ревматологии Академии мед. наук СССР.* — М., 1983.

11. Шульгина В.Ю, Фадеев В.В, Мельниченко Г.А. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2006. — Т. 2. - №4. - С. 21-30.

12. Bianchi G., Marchesini G., Zoli M. et al. // *Clinical Rheumatology.* - 1993. - Vol. 12, № 4. - P. 479-484.

13. Elenkov I.J., Chrousos P.G. // *Trends Endocrinol. Metab.* - 1999. -Vol. 10. - P. 359-368.

14. Harris E.D. // *New Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 322. - P. 1277-1289.

15. Wartofsky E, Burman KD. // *Endocr. Rev.* - 1982. - № 3. - P. 164-217.