

О.В. Парамонова<sup>1</sup>, О.А. Русанова<sup>2</sup>, И.П. Гонтарь<sup>2</sup>

## Диагностическая ценность определения аутоантител к тиреоидным гормонам у пациентов с ревматическими заболеваниями

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии Российской академии медицинских наук, Волгоград

**Резюме.** Изучена диагностическая ценность метода определения антител к тиреоидным гормонам (трийодтиронину и тироксину) у больных ревматоидным артритом в сочетании с поражением щитовидной железы и без клинических проявлений тиреоидной патологии. Установлено, что наиболее эффективной дифференциации больных с сочетанной патологией от других категорий пациентов достигали измеряя уровень антититиреоидных антител, производя выбор точки разделения при помощи отношений правдоподобия положительных и отрицательных результатов. Показано, что определение антититиреоидных антител иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных форм магнитоуправляемого сорбента является достаточно чувствительным методом для диагностики поражения щитовидной железы у больных ревматоидным артритом и может использоваться для уточнения отдельных звеньев иммунопатогенеза ревматоидного артрита. Использование определения аутотитиреоидных антител в качестве диагностического теста целесообразно проводить в комплексе с другими методами диагностики. Контроль за уровнем данных антител может служить критерием эффективности проводимой терапии и может способствовать прогнозированию течения клинических форм заболевания наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями, а также использоваться для коррекции применения некоторых лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, тиреоидные гормоны, антитела к гормонам щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит.

**Введение.** Проблема ревматических заболеваний (РЗ) актуальна не только для России – она беспокоит медицинскую общественность во всем мире. Об этом свидетельствует провозглашение по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) первого десятилетия XXI в. Декадой костей и суставов («Bone and Joint Decade», 2000–2010) [3]. Это обусловлено прежде всего широчайшей распространенностью и разнообразием ревматических заболеваний. РЗ объединяют более 100 различных воспалительных, невоспалительных и метаболических болезней и синдромов, проявляющихся патологией суставов и околоуставных мягких тканей, позвоночника, мышц, хрящей и костей, а также системным поражением соединительной ткани.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, которое приводит к хроническому воспалению суставов, кроме того, поражаются околоуставные и некоторые другие ткани, органы и системы организма, поэтому ревматоидный артрит относят к системным заболеваниям. В основе РА лежит хронический воспалительный процесс в синовиальной оболочке суставов, обусловленный развитием местной иммунной реакции с образованием агрегированных иммуноглобулинов, к Fc-рецепторам которых образуются аутоантитела, называемые ревматоидными факторами. Аутоантитела могут формировать иммун-

ные комплексы, соединяясь как с C1g-компонентом комплемента, так и с другими белками. Патогенез большинства внесуставных (системных) проявлений РА связан с развитием иммунокомплексного васкулита, а также с непосредственным повреждением различных тканей активированными лимфоцитами и аутоантителами [2].

В настоящее время РА рассматривается как хроническое системное воспалительное заболевание, приводящее к поражению не только суставов и околоуставных тканей, но и вегетативной и центральной нервной систем, эндокринной системы, с возможным нарушением их взаимосвязи, которая приводит к дополнительному осложнению течения основного заболевания [2].

Клиницистам известны частые проявления патологии функции эндокринных желез у больных РА в виде зоба, гипотиреоза, хронической надпочечниковой недостаточности и др. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) увеличивают активность метаболических процессов, стимулируют липогенез, усиливают поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью, активизируют глюконеогенез и гликогенолиз. [5].

В доступной литературе сведений о процессах антителообразования к тиреоидным гормонам при ревматических заболеваниях не найдено. Поэтому возникла необходимость в изучении возможности

определения аутоантител непосредственно к тетра- и трийодтиронины (Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>), а также их роли и влияния на тиреоидную функцию у больных РА.

**Цель исследования.** Изучить функциональную активность ЩЖ при РА, а также оценить степень и характер ее поражения и выявить особенности антителогенеза к Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> у больных РА в зависимости от активности и системных проявлений основного заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовано 75 больных РА, из них 61 (81,4%) женщина и 14 (18,6%) мужчин в возрасте от 25 до 78 лет. Средняя продолжительность заболевания – 9,47±8,83 лет. Оценка активности ревматологического процесса проводилась на основании клинических данных, иммунобиохимических показателей и индекса DAS 28 (Disease Activity Score).

Суставная форма РА отмечалась у 45 (60%) человек, причем 23 (51%) из них имели полисуставную форму заболевания. Системные проявления РА отмечены у 30 (40%) человек. У 11 (14,6%) больных РА обнаружена тиреоидная патология в случаях (при 0,4–2% в общей популяции).

Кроме того, обследовано 25 больных РА с сопутствующей ауто тиреоидной патологией (АТП). Все пациенты были женщины, в возрасте от 21 до 77 лет (средний возраст – 55,16±15,3 лет). Продолжительность РА – 5,08±3,29 лет. Средняя продолжительность клинически выраженной патологии ЩЖ – 3,82–3,21 лет. Группой контроля служили 35 практически здоровых лиц в возрасте от 24 до 56 лет (22 женщины и 11 мужчин) – доноры станции переливания крови, прошедшие тщательное обследование.

Больные отбирались по мере поступления в стационар ревматологического отделения Клинической больницы № 25 г. Волгограда, после клинического, лабораторного и инструментального обследований. Информационное согласие было получено от всех пациентов. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации (1996). Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы Регионального этического комитета (№ 36, 13.05.2006).

Иммуноферментным методом выполнялось определение количества тиреоидных гормонов – тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т<sub>4</sub> (FT<sub>4</sub>), общего Т<sub>3</sub> («Алкор-Био», Россия) и свободного Т<sub>3</sub> (FT<sub>3</sub>) («НВО Иммунотех», Россия). Содержание антител к Т<sub>3</sub> (анти-Т<sub>3</sub>) и Т<sub>4</sub> (анти-Т<sub>4</sub>) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в нашей модификации с получением растворимых форм гормонов Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>. [1, 6]. Результаты выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении более чем на 2σ величин экстинкции контрольной группы.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что большинство пациентов РА по сравнению с до-

норами имели повышенный титр к Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>: для анти-Т<sub>3</sub> – 0,143±0,03 е.о.п. (у здоровых лиц 0,028±0,008 е.о.п.) и для анти-Т<sub>4</sub> – 0,146±0,05 е.о.п. (у здоровых лиц 0,034±0,008 е.о.п.). Достаточно высокая частота выявления антител к Т<sub>3</sub> (в 39%) и Т<sub>4</sub> (в 45%) у больных РА послужила основанием детального исследования процессов аутоантителообразования к тиреоидным гормонам при РА.

Поскольку выявленные антитела к тиреоидным гормонам в сыворотке крови у лиц с РА и АТП отсутствовали у доноров, проведена количественная оценка эффективности использования антител в качестве критерия, дифференцирующего наличие ауто тиреоидной патологии у больных РА. Трудности дифференциальной диагностики поражения щитовидной железы при РА и АТП из-за схожести клинических проявлений обусловила необходимость построения характеристических кривых [8]. Кроме того, была изучена взаимосвязь содержания количества тиреоидных антител у больных РА с сопутствующей АТП и здоровых лиц.

Характеристические кривые (рис. 1) исследуемых параметров для дифференциации больных РА с сопутствующей АТП от лиц контрольной группы позволили выявить удовлетворительные параметры для использования их в качестве диагностических тестов.

Площадь под кривой (AUC) для антител к Т<sub>4</sub> составила 0,971; для антител к Т<sub>3</sub> – 0,943 при значимом результате выше 0,5 (p=0,023 и p=0,016 соответственно); 95% достоверный интервал (ДИ) составил для анти-Т<sub>4</sub> – 0,938–1,003 и для анти-Т<sub>3</sub> – 0,897–0,989. При этом точка разделения (в которой сумма значений чувствительности и специфичности теста максимальна) составила для анти-Т<sub>4</sub> – 0,108 е.о.п. (чувствительность 88,7%, специфичность 96,7%) и для анти-Т<sub>3</sub> – 0,106 е.о.п. (чувствительность 70,4%, специфичность 96,7%).

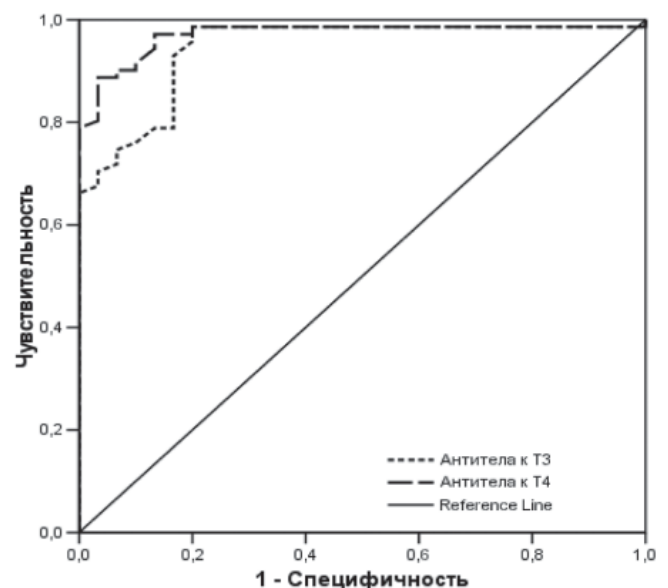


Рис. 1. Характеристические кривые определения уровня антител к тиреоидным гормонам в диагностике РА без АТП

Характеристические кривые определения уровня антител к тиреоидным гормонам в дифференциальной диагностике РА и РА в сочетании с поражением щитовидной железы представлены на рисунке 2.

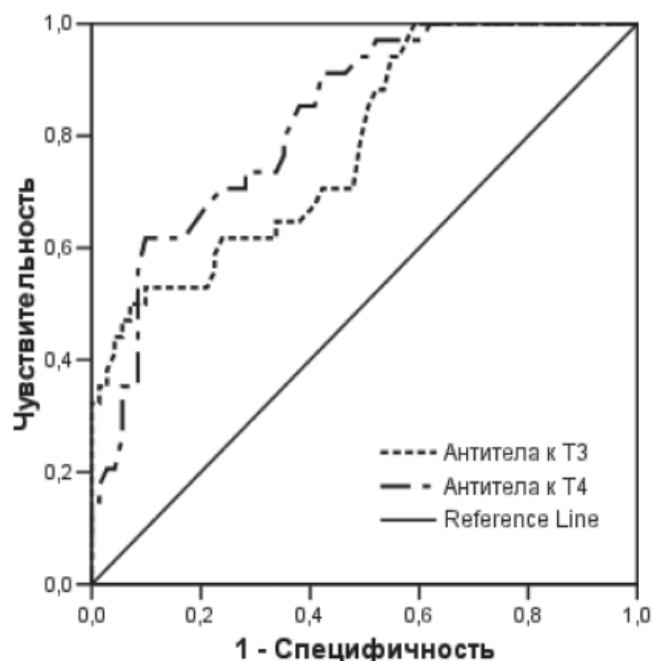


Рис. 2. Характеристические кривые определения уровня антител к тиреоидным гормонам в дифференциальной диагностике РА и РА в сочетании с поражением щитовидной железы

Установлено, что наличие антител к тиреоидным гормонам (для анти- $T_4$  площадь под кривой составила 0,829,  $p=0,04$ ; ДИ=0,750–0,907, а для анти- $T_3$  AUC составила 0,783,  $p=0,047$ ; ДИ=0,691–0,875), позволяют отличить больных РА от группы пациентов РА с сопутствующей тиреоидной патологией. При этом точка отсечения составила для анти- $T_4$  – 0,204 е.о.п. (чувствительность 17,6%, специфичность 98,6%) и для анти- $T_3$  – 0,190 е.о.п. (чувствительность 35,3%, специфичность 98,4%).

Выявлено, что значения уровня антител к  $T_4$  (AUC=0,829) точнее, чем количество антител к  $T_3$  (AUC=0,783) способны выделять больных РА без поражения щитовидной железы от группы лиц РА с тиреоидной патологией, несмотря на более высокий уровень чувствительности для количества антител к  $T_3$ . Однако, учитывая достаточно пологий характер кривых, использование этих параметров в качестве диагностического теста целесообразно проводить в комплексе с другими методами (лабораторным – определение концентрации тиреоидных гормонов, уровня ТТГ; инструментальным – ультразвуковое исследование щитовидной железы).

Наиболее эффективной дифференциации больных с сочетанной патологией от других категорий пациентов достигали при помощи измерения уровня

антитиреоидных антител, производя выбор точки разделения при помощи отношений правдоподобия положительных (LRP) и отрицательных (LRN) результатов. Этот метод позволяет исключить в 100% случаев наличие патологии щитовидной железы (LRN имеет весьма низкое значение, равное 0,12), а также способен продемонстрировать достаточно высокую вероятность наличия тиреоидной патологии (LRP=4,2).

R.C. Jenkins et A.P. Weetman [7] указывают на то, что тиреоидные гормоны принимают участие в процессах иммуногенеза и антителообразования, поэтому наличие патологии ЩЖ может являться фактором, способствующим хроническому течению РА. При вовлечении ЩЖ в течение РА происходит усиление патологического процесса, утяжеление его течения, а также меняется тактика лечения данных пациентов (назначение препаратов в средних дозах не дает желаемого эффекта). 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, вступать во взаимодействие с рецепторами тиреотропина и дополнительно стимулировать продукцию гормонов ЩЖ [6, 7]. 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 [1, 4, 6, 7].

**Заключение.** При РА обнаружена новая группа аутоантител – антитела к тиреоидным гормонам (тироксину и трийодтирону), определение которых в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных форм магнитоуправляемого сорбента может использоваться для уточнения отдельных звеньев иммунопатогенеза РА, улучшения качества диагностики висцеральных поражений (щитовидная железа) данного заболевания. Контроль за уровнем антител к гормонам щитовидной железы может служить критерием эффективности проводимой терапии, прогнозирования клинических форм заболевания наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями и использоваться для коррекции применения некоторых лекарственных препаратов.

#### Литература

1. Гонтарь, И.П. Изучение особенностей антителогенеза к тиреоидным гормонам у больных ревматоидным артритом / И.П. Гонтарь [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 19–23.
2. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е.Л. Насонов // Тер. архив. – 2004. – Т. 76, № 5. – С. 5–7.

3. Насонова, В.А. О всемирной Декаде костно-суставных заболеваний / В.А. Насонова, Ш.Ф. Эрдес // Научн.-практ. ревматол. – 2000. – 4. – С. 14–16.
4. Парамонова, О.В. Клинико-диагностическое значение определения антител к тиреоидным гормонам у больных ревматоидным артритом / О.В. Парамонова [и др.] // Вестн. ВолГМУ – 2010. – № 3 (35). – С. 72–75.
5. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Дж. Теппермен, Х. Теппермен; пер. с англ. – М., 1989. – 256 с.
6. Auto-antibodies to thyroxin and triiodothyronine in the immunoglobulin G fraction of serum / L. Li Calzi [et al.] // Clin. chem. – 1988. – Vol. 34, № 12 – P. 2561–2562.
7. Jenkins, R.C. Disease associations with autoimmune thyroid disease / R.C. Jenkins, A.P. Weetman // Thyroid. – 2002. – № 12. – P. 977–988.
8. Zweig, M.H. ROC Plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // Clinical chemistry. – 1993. – Vol. 39, № 4. – P. 561–577.

O.V. Paramonova, O.A. Rusanova, I.P. Gontar

### Diagnostic value of definition autoantibodies to thyroid hormones at patients with rheumatic diseases

*Abstract. Diagnostic value of a method of definition of antibodies to thyroid hormones (tryodthronin and thyroxin) at patients with rheumatoid arthritis in a combination to defeat of a thyroid gland and without clinical displays thyroid pathologies is studied. It is established, that the most effective differentiation of patients with complexed pathology from other categories of patients reached measuring level of antithyroid antibodies, making a choice of a point of division by means of relations of credibility of positive and negative results. It is shown, that definition of antithyroid antibodies by ELISA – method with use of magnosorbents is sensitive enough method for diagnostics of defeat of a thyroid gland at patients rheumatoid arthritis, can be used for specification of separate links immune pathogenesis rheumatoid arthritis. Definition use of antithyroid antibodies as trouble-shooting test is expedient for spending in a complex with other methods of diagnostics. The control over level of the given antibodies can serve as criterion of efficiency of spent therapy. Besides, it can promote forecasting of current of clinical forms of disease along with traditional laboratory indicators and be used for correction of application of some medical products.*

**Key words:** thyroid gland, thyroid hormones, antibodies to thyroid gland hormones, chronic autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis.

Контактный телефон: 8-(8442)-78-90-92; e-mail: stella243@mail.ru