

## ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС И ДИНАМИКА АНТИТЕЛОГЕНЕЗА К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

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

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии (400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76, e-mail: lar\_mas73@mail.ru)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

---

Целью исследования явилось выявление влияния различных методов терапии системной красной волчанки на уровень тиреоидных гормонов (тироксин и трийодтиронин), а также изучение динамики антител к данным гормонам в процессе лечения. Выявлено, что использование глюкокортикостероидных препаратов приводит к снижению уровня всех тиреоидных гормонов и уровня антител. При добавлении к терапии методов экстракорпорального лечения (плазмафереза) происходит нормализация уровня тироксина и трийодтиронина, уменьшается дисбаланс гормонов по типу синдрома низкого Т3. Уровень антител к гормонам также на фоне данных методов лечения снижается более выражено, чем в группе больных без использования плазмафереза.

---

Ключевые слова: системная красная волчанка, антитела, тироксин, трийодтиронин, плазмаферез, глюкокортикостероиды.

## THYROID STATUS AND DYNAMICS OF ANTITHELOGENESIS TO THYROID HORMONES DEPENDING ON THERAPEUTIC MEASURES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Gontar I.P.<sup>1</sup>, Rusanova O.A.<sup>1</sup>, Paramonova O.V.<sup>2</sup>, Maslakova L.A.<sup>1</sup>, Zborovskaya I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific-Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Russia, Volgograd (400138, Russia, Volgograd, Zemlyatchky str., 76)

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Russia, Volgograd (400131, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1)

---

The Purpose of the study was to determine the effect of different methods of treatment of systemic lupus erythematosus on the level of thyroid hormones (thyroxine and triiodothyronine), and also the study of the dynamics of antibodies to these hormones in the course of treatment. Revealed that the use of steroid drugs leads to decrease of the level of thyroid hormones and antibodies to these hormones in the course of treatment. At addition to therapy of methods of extracorporeal treatment (plasma exchange), there is a normalization of level thyroxine and triiodothyronine, the imbalance of hormones as a syndrome low T3 decreases. Level antibodies to hormones, also against these methods of treatment decreases is more expressed, than in group of patients without plasma exchange use.

---

Keywords: system red wolf cub, antibody, thyroxine, triiodothyronine, plasma exchange, glucocorticosteroids.

**Введение.** Стационарный этап реабилитации больных системной красной волчанкой (СКВ), несомненно, имеет существенный вес в системе общего комплекса восстановительных мероприятий. Как первичная, так и повторная госпитализация является последовательным процессом, имеющим своей целью в максимально короткие сроки подавить активность заболевания, остановить прогрессирование деструкции суставов и предотвратить развитие декомпенсации деятельности органов и систем при данном заболевании.

Поскольку СКВ – полисистемное заболевание, то вовлекаться в патологический процесс могут любые органы и системы, включая щитовидную железу [2].

**Целью** нашей работы явилось выявление изменения уровня тиреоидных гормонов и антител (АТ) к ним в процессе лечения больных СКВ, с использованием различных схем терапии.

**Материалы и методы.** В нашем исследовании стационарный этап реабилитации включал в себя терапию противовоспалительными и базисными препаратами, симптоматическими средствами, а также методы экстракорпоральной терапии (плазмаферез), ФТЛ, ЛФК и массаж.

Основу лечения СКВ составляют основные группы лекарственных средств: глюкокортикостероиды, противовоспалительные и иммуносупрессивные [2].

Для объективизации оценки влияния проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий на динамику исследуемых показателей нами среди больных СКВ были отобраны пациенты, без клинических симптомов поражения ЩЖ и не получавшие лекарственных препаратов для ее лечения, в количестве 40 человек. В зависимости от вида проводимой терапии СКВ мы сформировали две подгруппы больных.

1-я группа больных (28 человек) получала комплексную терапию: ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: метотрексат (n=6; 21%), циклофосфан (n=2; 7%), без выполнения плазмафереза.

Во 2-й группе (12 человек) пациенты получали лечение цитотоксическими препаратами: метотрексат (n=4; 33%), циклофосфан (n=4; 33%) в комбинации с кортикостероидами и с выполнением плазмафереза.

Контроль уровня гормонов и антител к ним проводили при поступлении и при выписке пациента из стационара. Средняя продолжительность госпитализации составила 25,3 дня.

Антитела к тироксину и трийодтирону определяли иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных магнитосорбентов [1]. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинкции, найденных для здоровых лиц, более чем на  $2\sigma$ , что соответствует более 0,1 е.о.п.

Обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA FOR WINDOWS.

**Результаты и обсуждение.** При изучении влияния терапии глюкокортикостероидами на концентрацию антител к  $T_3$  и  $T_4$  нами был выполнен расчет коэффициентов корреляции между суммарной дозой глюкокортикостероида (в пересчете на преднизолон) за время наблюдения и уровнями этих антител. Для антител к  $T_3$   $r = -0,515$  ( $p=0,022$ ); для антител к  $T_4$

$r=-0,589$  ( $p=0,014$ ), что показывает устойчивое снижение концентрации обоих видов антител у пациентов, получающих гормонотерапию.

В 1-й группе больных отмечены выраженные изменения всех показателей: статистически значимое снижение активности болезни в процессе лечения (с  $5,6\pm 1,4$  балла до терапии до  $3,8\pm 0,8$  после,  $p<0,01$ ), АТ к  $T_3$  и  $T_4$  ( $p=0,07$  и  $p=0,061$ ). Выявлено статистически значимое снижение СОЭ, СРБ, ЦИК ( $p=0,024$ ;  $p=0,04$ ;  $p=0,036$  соответственно). Выраженная динамика данных обусловлена значительным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами назначенных препаратов.

Во 2-й группе больных результаты лечения носили более выраженный характер: нами выявлено статистически значимое снижение активности болезни ( $p<0,001$ ), СОЭ, СРБ, ЦИК, а также изучаемых антител АТ к  $T_4$  ( $p=0,026$ ) и АТ к  $T_3$  ( $p=0,024$ ). Такие результаты можно объяснить достаточно активной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапией в сочетании с курсом плазмафереза. По данным литературы, отмечен положительный эффект применения плазмафереза в комплексной терапии висцеральных поражений при СКВ [3; 5; 6]. Как известно, при процедуре происходит удаление из циркуляции различных антител, ЦИК, продуктов метаболизма и т.д. [6].

Результаты изучения содержания специфических АТ к тиреоидным гормонам в динамике в зависимости от вида проводимой терапии представлены в таблице 1.

В I подгруппе, по данным ИФА, наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению количества АТ к тиреоидным гормонам (но данные были недостоверны ( $p>0,05$ )). Снижение уровня антител под влиянием ГКС вполне объяснимо их иммуносупрессивным воздействием, а также выраженным противовоспалительным свойством [6; 7]. 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.

Таблица 1.

Динамика уровня антител к  $T_3$  и  $T_4$  в процессе лечения

Категория больных	Показатель		При поступлении	При выписке	$p^*$
Все больные СКВ ( $n=40$ )	АТ к $T_4$ , е.о.п	М	0,132	0,093	0,041
		$\sigma$	0,011	0,024	
		$m$	0,008	0,006	
	АТ к $T_3$ , е.о.п.	М	0,115	0,085	0,049
$\sigma$	0,083	0,068			

		<i>m</i>	0,004	0,005	
I подгруппа (n=28)	АТ к Т <sub>4</sub> , е.о.п.	М	0,128	0,103	0,070
		$\sigma$	0,014	0,01	
		<i>m</i>	0,009	0,007	
	АТ к Т <sub>3</sub> , е.о.п.	М	0,113	0,091	0,061
		$\sigma$	0,012	0,020	
		<i>m</i>	0,008	0,004	
II подгруппа (n=12)	АТ к Т <sub>4</sub> , е.о.п.	М	0,137	0,081	0,026
		$\sigma$	0,010	0,009	
		<i>m</i>	0,002	0,002	
	АТ к Т <sub>3</sub> , е.о.п.	М	0,117	0,079	0,024
		$\sigma$	0,010	0,008	
		<i>m</i>	0,005	0,002	
* Парный критерий Стьюдента					

Статистически значимое снижение уровня антител к Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> наблюдалось во II подгруппе, что можно связать с влиянием экстракорпоральной терапии. Однако средние уровни антител к Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> после лечения не достигли показателей, характерных для здоровых лиц.

Среди больных СКВ доля лиц, позитивных по антителам к Т<sub>4</sub>, к окончанию пребывания в стационаре сократилась с 65% (n=26) до 45% (n=18); доля лиц, позитивных по анти-Т<sub>3</sub>, снизилась с 45% (n=18) до 27,5% (n=11).

С другой стороны, на фоне приема ГКС отмечается более выраженное снижение уровня всех тиреоидных гормонов, по всей вероятности, связанное с нарушением функции передней доли гипофиза (табл. 2).

Таблица 2.

Динамика уровня тироксина и трийодтиронина в процессе лечения

Подгруппа	n	Время обследования	Св. Т <sub>4</sub> , пмоль/мл	Св. Т <sub>3</sub> , пмоль/мл
I	28	До лечения	18,1±1,1	3,88±1,8
		После лечения	14,0±0,9	3,26 ±0,33
II	12	До лечения	18,3±2,0	3,58±0,43
		После лечения	15,86±0,5	4,31±0,38

Глюкокортикоиды - как эндогенные, секретирующиеся в ответ на стрессорные

воздействия, так и экзогенные - являются мощными ингибиторами секреции ТТГ и высвобождения гормонов из щитовидной железы, подавляют  $T_4 - T_3$  дейодирование. Кроме того, ГКС вызывают уменьшение уровня  $T_3$  и  $T_4$  за счет нарушения внутрисосудистой доставки тиреоидных гормонов на периферию [8; 9]. Прием глюкокортикоидов приводит к снижению концентрации тироксинсвязывающего глобулина, являющегося основным белком крови, который связывает до 85%  $T_3$  и  $T_4$  и ограничивает в строгих пределах фракцию свободных гормонов, регулируя скорость их доставки в свободный кровоток [4; 10].

Проведение сорбции знаменуется существенным иммуномодулирующим эффектом (повышается чувствительность рецепторов к кортикостероидам, нормализуется фагоцитарная активность, стимулируется синтез антиидиотипических антител и т.д.), а непосредственное выведение иммунных комплексов и антител из циркуляции приводит к уменьшению их перфузии через сосудистую стенку, отложения их в тканях, позволяет ослабить или даже временно разорвать цепь патологических реакций [3; 5; 6].

Что касается количества  $T_3$  и  $T_4$ , то при использовании плазмафереза произошло снижение до нормы количества тироксина и возрастание до нормальных значений уровня трийодтиронина (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии в комплексном лечении больных СКВ базисных препаратов, являющихся основой реабилитационных мероприятий и экстракорпоральных методов (плазмафереза), приводящих к значимому снижению интенсивности антителогенеза, нормализации уровня тиреоидных гормонов и уменьшению активности заболевания. Как известно, конечной целью терапии является остановка (или замедление) развития деструктивных изменений суставов и компенсация деятельности всех органов и систем.

Учитывая отсутствие полной нормализации концентрации антител к изучаемым ферментам при выписке из стационара, что связано с медленной динамикой иммунологических показателей, следует рекомендовать больным СКВ продолжение лечения в поликлинических условиях.

Следует отметить, что имевшие нарушения функции щитовидной железы у больных СКВ в большинстве случаев не требовали назначения специфической терапии ауто тиреоидной патологии. Но надо подчеркнуть необходимость применения у всех обследованных больных седативных препаратов, с помощью которых купировались выраженные астено-невротические реакции, достаточно частые у больных с сопутствующей тиреоидной патологией.

Как показывает многолетний опыт, из всех факторов, влияющих на течение СКВ и способных изменяться под нашим воздействием, наибольший вес имеет выбор оптимальной

лечебно-реабилитационной тактики на начальном этапе болезни. В связи с этим становится понятным, как негативно может сказаться «отсроченный» диагноз на судьбе конкретного больного, и насколько важным является принцип «ранней» диагностики СКВ и возможных поражений внутренних органов.

**Выводы.** Таким образом, при анализе эффективности различных сочетаний лечебных мероприятий наиболее выраженные изменения как уровня антител к Т3 и Т4, так и традиционных клинических и лабораторных показателей наблюдались в группе больных, получавших комбинацию базисных средств и использование методов экстракорпорального лечения, что говорит о существовании параллелизма между динамикой изучаемых антител и клиническим состоянием пациентов и может отражать влияние базисных препаратов на иммунопатогенез СКВ.

### Список литературы

1. Гонтарь И.П. Имобилизированные гранулированные антигенные препараты с магнитными свойствами в диагностике и лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки и системной склеродермии (клинико-экспериментальное исследование) : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.39. – Волгоград, 2006. – 413 с.
2. Зоткин Е.Г. Системная красная волчанка // Клиническая ревматология : руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Фолиант, 2005. – С. 231-251.
3. Калинин А.П. Экстракорпоральная гемокоррекция в эндокринной хирургии / А.П. Калинин, М.И. Неймарк. - М. : Медкнига, 2007. - 205 с.
4. Международный курс по клинической тиреологии Европейской тиреологической ассоциации в Москве / С.М. Захарова, А.В. Егоров, М.В. Велданова, Д.В. Патрашев // Клини. и эксперимент. тиреология. - 2003. - Т. 1, № 4. - С. 2-4.
5. Парамонова О.В., Русанова О.А., Гонтарь И.П. Взаимосвязь органоспецифической аутоиммунной патологии щитовидной железы с неорганическими аутоиммунными ревматическими заболеваниями // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2012. – Т. 8, № 1. - С. 46-51.
6. Романова Н.В. Нарушения в иммунной системе и цитокиновой сети при различных формах красной волчанки и склеродермии : дис. ... докт. мед. наук: 14.00.39. - Ярославль, 2007. – 294 с.
7. Стокигт Д.Р. Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы // Thyroid international. - 2000. - № 2. – С. 14-18.
8. Beckett G. Thyroid function and thyroid function tests in non-thyroidal illness // CPD Bulletin: Clinical Biochemistry. — 2006. — V. 7. — P. 107-116.

9. Goh K.L. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus / K.L. Goh, F. Wang // Ann. Rheum. Dis. – 1986. – Vol. 45, № 7. – P. 579-583.
10. Kausman D. Thyroid autoimmunity in systemic lupus erythematosus: the clinical significance of a fluctuating course / D. Kausman, D.A. Isenberg // Rheumatology. – 1995. – Vol. 34. – № 4. – P. 361-364.

**Рецензенты:**

Грехов Р.А., д.м.н., зав. лабораторией клинической психологии ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград.

Мартемьянов В.Ф., д.м.н., профессор, зав. клинико-биохимической лабораторией ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, г. Волгоград.