

На правах рукописи

РУСАНОВА Ольга Александровна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
АНТИТЕЛ К ТИРОКСИНУ И ТРИЙОДТИРОНИНУ У БОЛЬНЫХ
СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ПРИ ПОМОЩИ
МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫХ ИММУНОСОРБЕНТОВ**

14.01.22 Ревматология

*Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Волгоград – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» Российской академии медицинских наук и Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Зборовская Ирина Александровна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Козлова Лилия Константиновна**
доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, профессор кафедры

Чижов Петр Александрович
доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, кафедра факультетской терапии с военно-полевой терапией, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «**Кубанский государственный медицинский университет**» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2014г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.08 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте организации (www.volgmed.ru) ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Магницкая Ольга Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Системная красная волчанка (СКВ) является одной из распространенных патологий в группе системных поражений соединительной ткани. Заболеваемость СКВ в развитых странах находится в диапазоне от 1,8 до 27,1 случаев на 100 000 населения с большими различиями в разных популяциях. Есть данные, что за последние 40-50 лет этот показатель увеличился почти втрое, и тенденция к росту сохраняется [Kausman, 1995; Picavet, 2003]. В России за последние 7 лет отмечается увеличение показателя распространенности системных заболеваний соединительной ткани на 6,8%. Лечение больных ревматических заболеваний отличается высокой «стоимостью» [Фоломеева, 2003; Эрдес, 2004].

Патогенез СКВ сложен, в его основе лежит нарушение коллагенообразования, гуморального и клеточного иммунитета [Ананьева, 2002]. Активно обсуждается вопрос об участии в патогенезе аутоиммунных заболеваний различных нарушений, связанных с метаболическими процессами. Так как СКВ является полисистемным аутоиммунным заболеванием, при котором может поражаться любой орган - мишень, некоторые авторы выдвигают гипотезу о том, что сочетанная ауто тиреоидная патология может являться следствием антитиреоидной активности какой – либо группы антител (АТ), продуцируемых при системных коллагенозах [Серебряков, 1991]. Не исключено, что ауто тиреоидная патология – результат иммунного повреждения щитовидной железы при СКВ, сопровождающегося отложением иммунных комплексов. Имеющиеся в литературе сведения по изучению аутоантител к гормонам щитовидной железы при некоторых ревматических заболеваниях разрознены и не систематизированы. При этом следует отметить, что патологическое действие подобных антител (АТ) до конца не определено. Поэтому возникла необходимость об определении антител непосредственно к гормонам щитовидной железы – тироксину (Т4) и трийодтирону (Т3), и определение их роли и влияния на тиреоидную функцию и на течение СКВ.

Таким образом, исследование АТ к тиреоидным гормонам представляется весьма актуальной задачей, направленной на улучшение качества иммунологической диагностики поражения щитовидной железы при СКВ, обозначающей перспективы изучения отдельных механизмов патогенеза этого заболевания и проведения контроля над эффективностью терапии.

Учитывая, что СКВ чаще поражает пациентов молодого и среднего возраста, вызывая высокий процент инвалидизации, очень важно правильно и в ранние сроки поставить диагноз. Поэтому изучение патогенетических механизмов болезни, разработка новых диагностических тестов, объективно отражающих активность патологического процесса и позволяющих провести дифференциальную диагностику в группе диффузных заболеваний соединительной ткани и аутоиммунной гормональной дисфункции, является актуальной задачей современной ревматологии.

Результаты исследования могут дать дополнительные критерии эффективности проводимой терапии СКВ с поражением щитовидной железы.

Цель исследования

Усовершенствование иммунологической диагностики поражения щитовидной железы при системной красной волчанке с использованием магнитоуправляемых иммуносорбентов, а также исследование динамики антителообразования к тироксину и трийодтиронину в зависимости от режима терапии СКВ.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность антител к Т3 и Т4, их концентрацию у больных СКВ и пациентов контрольной группы;
2. Исследовать статистическую взаимосвязь антител к Т3 и Т4 с клинико-иммунологическими проявлениями СКВ;
3. Оценить эффективность использования антител к Т3 и Т4 для дифференцирования между СКВ с поражением щитовидной железы и воспалительными ревматическими заболеваниями без поражения щитовидной железы;
4. Проанализировать взаимосвязь между динамикой содержания антител к Т3 и Т4, динамикой активности СКВ и изменениями тиреоидного статуса на фоне лечения. Выявить влияние вида проводимой терапии на концентрацию антител к тироксину и трийодтиронину.

Научная новизна исследования

Впервые для иммунодиагностики заболеваний щитовидной железы при СКВ разработан вариант иммуноферментного анализа с использованием иммобилизованной гранулированной формы тиреоидных гормонов и подобраны оптимальные условия его постановки. В ходе работы в сыворотках крови больных СКВ обнаружены антитела к тироксину и трийодтиронину. Показано, что их уровень

достоверно отличается от содержания данных АТ в сыворотке крови здоровых лиц. Выявлено, что концентрация антител к гормонам щитовидной железы у больных СКВ коррелирует с активностью основного патологического процесса. Установлено, что наличие висцеральных проявлений сопровождается максимальными значениями исследуемых АТ, что особенно выражено при вовлечении в патологический процесс щитовидной железы (развитии аутоиммунного тиреоидита, диффузно-токсического зоба или гипотиреоза). Определена способность исследованных показателей к изменению в ходе лечебно-реабилитационных мероприятий, что обеспечивает возможность оценки их эффективности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые разработана доступная для применения в клиничко-лабораторной практике методика иммуноферментного определения уровня антител к тиреоидным гормонам на основе иммобилизованных магнитосорбентов. Выявление антител к тироксину и трийодтиронину в предложенной модификации ИФА может быть использовано в качестве дополнительного теста для диагностики поражения щитовидной железы при СКВ и прогнозирования клинических форм заболевания. Отмечается взаимосвязь количества тиреоидных гормонов от уровня антител к ним – чем выше концентрация АТ, тем, ниже уровень трийодтиронина, что отражает процесс разрушения тиреоцитов и блокирования нормального процесса синтеза гормонов антителами к ним. Использование в практическом здравоохранении разработанных лабораторных тестов на основе иммобилизованных антигенных препаратов с применением тиреоидных гормонов позволит улучшить диагностику системной красной волчанки с поражением щитовидной железы, что особенно важно на ранних стадиях аутоиммунного процесса, осуществлять контроль адекватности проводимой терапии. Выявленные закономерности уровней антител к гормонам щитовидной железы могут быть использованы для возможности судить об эффективности проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

Методы определения уровня АТ к Т3 и Т4 с помощью иммобилизованных магнитосорбентов у больных СКВ внедрены в ГУЗ ГКБ СМП №25 г. Волгограда.

Методология исследования

Выполнение научной работы состояло из 2 этапов – теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу

литературных данных, свидетельствующих о взаимосвязи между повышением уровня антител к тиреоидным гормонам у больных с ревматическими заболеваниями. Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение динамики антителообразования к тироксину и трийодтиронину у больных СКВ в зависимости от режима терапии. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации, принятой в 1996 году, и рекомендациями по этике биомедицинских исследований. Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы Регионального этического комитета. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Содержание антител к тиреоидным гормонам зависит от активности и тяжести патологического процесса при СКВ.

2. Определение антител к Т3 и Т4 может быть использовано в качестве дополнительных тестов для диагностики степени активности аутоиммунного процесса, уточнения характера поражения внутренних органов и выделения клинических вариантов заболевания, дифференциальной диагностики и оценки эффективности проводимой терапии.

3. Одной из причин изменения активности гормонов щитовидной железы могут быть антитела к ним.

4. Динамика этих показателей может служить для оценки эффективности и коррекции проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клиническим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами. Материалы диссертации были представлены на XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2011 г.), на VII научно - практической конференции

молодых ученых с международным участием (Ростов-на-Дону, 2012 г.), VII и VIII Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием (Санкт-Петербург, 2012, 2013 гг.), 70 и 71 открытых ежегодных научных конференциях студентов и молодых ученых с международным участием ВолГМУ (2012-2013гг.), ежегодных научных конференциях ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН (2011-2013 гг.). По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых 10 – в центральной и 4 – в местной печати, из них 4 - в сборниках, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем материала и методы исследования (глава 2)

Для выполнения поставленных задач были сформированы группа больных с верифицированным диагнозом СКВ, а также контрольная группа. В состав последней были включены пациенты с другими ревматическими заболеваниями не аутоиммунной этиологии, при которых не отмечается вовлечения щитовидной железы в патологический процесс (остеоартроз, подагра, реактивный артрит).

Для установления нормальных характеристик изучаемых лабораторных показателей использовали референтную группу, состоящую из 30 практически здоровых лиц – доноров Волгоградской областной станции переливания крови (17 женщин и 13 мужчин в возрасте от 25 до 50 лет), прошедших тщательное медицинское обследование.

Концентрацию свободного тироксина и трийодтиронина в плазме крови определяли путем иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы ЗАО «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, Россия) и ООО «Хема-Медика» (Москва, Россия) соответственно, согласно инструкциям изготовителя.

В качестве антигена в ИФА были использованы препараты L-тироксина и трийодо-L-тиронина (Sigma-Aldrich, США), очищенные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Концентрация раствора тироксина составила 245 мкг/мл, трийодтиронина - 160 мкг/мл. Антитела к тироксину и к трийодтирону определялись твердофазным иммуноферментным методом с использованием полиакриламидных гранул, синтезированных по оригинальной технологии [Гонтарь И.П. с соавт., 2007]. Имобилизацию производили ковалентным связыванием Т3 и Т4 с предварительно полученными инертными полиакриламидными гранулами при помощи глутарового альдегида. Учет результатов проводили на многоканальном спектрофотометре АС-8К

(Белоруссия) при длине волны 450 нм. Полученные значения выражали в условных единицах оптической плотности (е.о.п.), которые вычисляли как разность между средним значением оптических плотностей исследуемого образца и средним значением фона. Результаты статистической обработки представляли в форме: «среднее арифметическое \pm среднее квадратическое отклонение» ($M \pm \sigma$) либо среднее арифметическое (95% доверительный интервал) (M (95% ДИ)). Количественную оценку эффективности диагностического теста производили путем анализа четырехпольной таблицы и вычисления общепринятых операционных характеристик – чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов [Гринхальх Т., 2006, Флетчер Р., 1998]. Перечисленные показатели были представлены в виде значений. Поиск оптимальных точек разделения между исследуемыми группами осуществляли с помощью непараметрического варианта ROC-анализа с помощью программы «Graph Pad Prism 4». Эффективность дифференцирования СКВ с поражением щитовидной железы от контрольной группы проверяли отдельно для положительных и отрицательных результатов с помощью отношений правдоподобия положительного (LRP) и отрицательного результата (LRN), учитывая зависимость этих показателей от значения точки разделения. Общую точность отдельного диагностического теста оценивали с помощью площади под непараметрической характеристической кривой (AUC). Достоверность отличия данного показателя от 50% (абсолютной неинформативности) и от 100% (референтного стандарта) определяли с помощью 95% доверительного интервала. Различие между точностями двух диагностических исследований тестировали посредством сравнения их AUC с помощью z-статистики [N.A. Obuchowski, 2005]. В случае превышения точки разделения 0,115 е.о.п. для антител к тироксину и 0,086 е.о.п. для антител к трийодтиронину значения оптической плотности считали отражающими концентрацию изучаемых антител, в противном случае результат считали отрицательным.

Клиническая характеристика исследуемых групп (глава 3)

Под нашим наблюдением находилось 178 человек, из них 65 больных системной красной волчанкой, 50 больных с другими ревматическими заболеваниями (остеоартроз (n=39), подагра (n=4), реактивный артрит (n=7)), 33 больных только с патологией щитовидной железы и 30 практически здоровых лиц.

Средний возраст пациентов с тиреоидной патологией составил $52,48 \pm 14,03$ лет.

Средняя продолжительность клинически выраженного наличия патологии щитовидной железы- $3,82 \pm 3,21$ лет. Стаж заболевания до 1 года имели 9 (27,2 %) человек, от 1 года до 5 лет – 14 (42,4%), более 5 лет-10 (30,3%) человек. Дебют заболевания в среднем приходился на $48,6 \pm 13,6$ лет. По наличию тиреоидной патологии пациенты распределились следующим образом: 10 (30,3%) больных имели ХАИТ в фазе эутиреоза, 9 (27,2%) - первичный гипотиреоз, 14 (42,4%) - пациенты с синдромом гипертиреоза (из них 4 (28,5%) - смешанный токсический зоб (СТЗ) (узловая форма ХАИТ) и 10 (71,4%) пациентов – ДТЗ).

У больных системной красной волчанкой диагноз ставился на основании тщательного клинико-лабораторного обследования больных и верифицировался по критериям американского общества ревматологов 1982 года, пересмотренным в 1997 году. Больные отбирались по мере поступления в стационар, после клинического, лабораторного и инструментального обследования. Среди обследованных больных СКВ было 63 женщины (96,9%) и 2 мужчины (3,1%) в возрасте от 19 до 65 лет. По данным анамнеза средний возраст больных на начало заболевания составил $28,39 \pm 10,06$ лет. Практически у половины наблюдаемых (у 43,07%) дебют заболевания приходился на возрастной промежуток от 21 до 30 лет. В возрасте до 20 лет первые симптомы болезни отмечены у 13 человек (20,0%), в 21-30 лет - у 28 (43,7%), в 31 – 40 лет – у 12 (18,4%), в 41–50 лет – у 10 (15,4%) и в возрасте старше 50 лет – у 2 (3,1%) больных.

Средний возраст больных составил $42,5 \pm 12,1$ лет. В возрастную группу до 20 лет вошло 5 человек (7,7%), 21–30 лет – 17 человек (26,2%), 31–40 лет – 21 (32,3%), 41–50 лет – 15 (23,1%), 51–60 лет – 5 (7,7%) и старше 60 лет – 2 человека (3,1%). Приведенные данные демонстрируют преобладание среди больных СКВ лиц трудоспособного возраста (89,3% в возрасте менее 55 лет).

Распределение больных по степени активности, оцененной с использованием классификации Насоновой В.А. (1972г.), выявило: минимальная активность заболевания выявлена у 19 человек (29,2%), умеренная – у 39 (60,0%), высокая – у 7 (10,8%) пациентов. Среднее значение индекса SLAM у больных исследуемой группы составило $10,2 \pm 6,7$ (диапазон значений от 2 до 28), для индекса SLEDAI – $5,1 \pm 3,4$ (диапазон от 0 до 23). Была выявлена тесная корреляция между оценками, полученными при использовании шкал SLAM и SLEDAI (двухсторонний коэффициент корреляции Пирсона $r=0,681$, $p<0,0001$) и менее тесная, но высоко достоверная корреляция между

оценками по критериям В.А. Насоновой и шкалами SLAM (двухсторонний коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=0,597$, $p<0,0005$) и SLEDAI (двухсторонний коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=0,41$, $p<0,0001$). Все 7 больных, оцененных с использованием критериев В.А. Насоновой как имеющие высокую активность, получили по шкале SLAM более 20 баллов и 5 из них – более 25 баллов (сходные оценки были получены по шкале SLEDAI).

При оценке течения СКВ по критериям В.А. Насоновой были получены следующие результаты: у 7 пациентов (10,8%) имело место острое течение СКВ, у 45 (69,2%) – подострое и у 13 (20,0%) – хроническое. Среднее значение индекса SLICC/ACR DI составило 3,6 балла (диапазон значений от 1 до 14 баллов). Медиана продолжительности болезни в наблюдаемой группе составила $8,4\pm 6,7$ лет (диапазон от 1 до 29 лет). Так, 13 пациентов (20,0%) имели стаж заболевания менее 5 лет, 26 (40%) – 5 - 10 лет, 13 (20%) – 10 - 15 лет, 8 (12,3%) – 15 - 20 лет, 5 (7,7%) – более 20 лет.

Нами проведен анализ клинических проявлений заболевания в изучаемой группе.

Поражение кожных покровов было самым распространенным клиническим проявлением СКВ в опытной группе – 81,5% от общего числа обследованных. Нередко имело место сочетание различных кожных проявлений у одного и того же больного. Классические изменения в виде скуловой эритемы выявлялись у 30 пациента (46,1%).

Из проявлений поражения костно-мышечной системы наиболее часто встречался суставной синдром (78,4% от общего числа больных), проявлявшийся в большинстве случаев артралгиями, реже – в виде артритов и артропатии.

При проведении ЭКГ исследования у больных СКВ в 23 (35,3%) случаях выявлены те или иные нарушения ритма и проводимости: желудочковые и предсердные экстрасистолы, нарушение АВ-проводимости I, II степени, блокады правой, левой ножек пучка Гисса, а также явления ишемии миокарда.

Поражение почек диагностировано у 28 больных (43,1%), характеризовалось повышением креатинина выше нормы у 5%, снижением концентрационной способности почек у 29,5% больных, протеинурией у 27%. У 16 человек (57,1%) из них отмечалось снижение СКФ ниже 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта.

Поражение сосудов в опытной группе преимущественно характеризовалось явлениями артериальной недостаточности (синдром Рейно), который наблюдался у

43,1% больных. Капилляриты, сетчатое ливедо, геморрагический и язвенно-некротический васкулит имели место у 20 человек (30,7%).

Цитопенический синдром (анемия и/или лейкопения, и/или тромбоцитопения) наблюдался у 35 пациентов (53,8%).

Таким образом, свойства основной группы были сопоставимы с ранее опубликованными данными о больших выборочных совокупностях больных СКВ. Следовательно, полученные нами результаты могут быть экстраполированы на генеральную совокупность больных СКВ с учетом возраста.

Все больные СКВ принимали глюкокортикостероиды (ГКС) системного действия. Пульс-терапию с использованием метилпреднизолона получали 8 из них. У принимавших ГКС per os средняя доза в пересчете на преднизолон составляла 20,25 мг/сутки (от 5 до 60 мг/сутки). Антималярийные препараты (плаквенил 200 и 400 мг/сут.) получали 2 пациентки. Цитостатические препараты: (азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид) в дополнение к ГКС принимали 27,6% больных. Как средства симптоматической терапии в опытной группе использовались НПВП, ангиопротекторы, дезагреганты, бисфосфонаты, диуретики, метаболиты, гипотензивные и гиполипидемические препараты. Медиана продолжительности госпитализации составила 35 дней (диапазон от 14 до 62 дней).

Из 65 обследованных больных с СКВ на основании выше описанного комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования какие-либо изменения щитовидной железы выявлены у трети больных – 22 пациента (33,8%), что было достоверно выше общепопуляционного значения (2%, Дедов И.И., 2010 г; $p=0,0001$). Поскольку более активными в гормональном отношении являются свободные формы тиреоидных гормонов, мы в своей работе остановились на показателях св.Т₃ и св.Т₄. У всех больных с выявленными изменениями тиреоидных гормонов и/или диффузными изменениями на УЗИ щитовидной железы выявлялся повышенный уровень антител к ТПО (более 30 ед/мл), что являлось признаком, подтверждающим наличие аутоиммунной тиреоидной патологии.

Среди тиреоидной патологии у обследованных нами больных СКВ аутоиммунный тиреоидит констатирован в 16 случаях (72,7% среди всей выявленной тиреоидной патологии у обследованных пациентов и 20% по отношению к общему количеству больных СКВ); у 5 (22,7%) пациентов диагностирован узловой зоб – у 4 пациентов I

степени по ВОЗ и у 1 больного – II степени по ВОЗ; в единичных случаях отмечался диффузный токсический зоб – 1 (4,5%), (табл.1). Все пациенты были женщины, в возрасте от 21 до 77 лет (средний возраст составил $55,16 \pm 15,3$ лет). Продолжительность СКВ - $5,08 \pm 3,29$ лет. 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 СКВ.

Таблица 1. Частота заболеваний щитовидной железы при СКВ

Варианты тиреоидной патологии	n	% среди больных СКВ с патологией ЩЖ	% среди всех больных СКВ
Аутоиммунный тиреоидит,	16	72,7	24,6
- эутиреоз	3	13,6	4,6
-субклинический гипотиреоз	7	31,8	10,7
- манифестный гипотиреоз	6	27,2	9,2
Узловой зоб, эутиреоз	5	22,7	7,7
Диффузный токсический зоб	1	4,5	1,5

Таким образом, доминирующей патологией щитовидной железы при СКВ ожидаемо оказался аутоиммунный тиреоидит. Частота его в нашем исследовании (20%) была несколько выше, чем в общей популяции: в частности, аутоиммунный тиреоидит встречается у 3—4% населения Земли [Ковалева, 2006].

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика больных СКВ (n=22) с различными вариантами поражением ЩЖ

Характеристика	АИТ, эутиреоз, субклинический гипотиреоз (n=10)	Зоб (узловой, диффузный, n=6)	Манифестный гипотиреоз, (n=6)
Острое, абс (%)	1 (7,6)	1(11,1)	-
Подострое, абс (%)	4(30,7)*	2(22,2)	1(16,7)
Хроническое, абс (%)	8(61,5)	6(66,7)	5 (83,3)
Возраст, лет	$42,7 \pm 13,2$	$38,2 \pm 11,5$	$37,7 \pm 12,2$
Возраст дебюта СКВ, лет	$35,2 \pm 12,3$	$23,5 \pm 3,9^*$	$32,5 \pm 18,3$
Давность СКВ, лет	$8,7 \pm 7,4$	$10,2 \pm 6,4$	$9,6 \pm 3,8$
Активность, степени (по Насоновой В.А., 1972)	$2,1 \pm 0,6^*$	$1,8 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,3$
SLEDAI K2, баллы	$8,9 \pm 5,4$	$7,1 \pm 6,6$	$8,3 \pm 8,4$
SLICC/ACR, баллы	$2,3 \pm 1,4$	$2,5 \pm 2,6$	$2,3 \pm 1,5$

*Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) при внутригрупповом сравнении*

Больные СКВ с тиреоидной патологией имели достоверно более значительный возраст, в сравнении с группой без поражения щитовидной железы ($55,16 \pm 15,3$ и $42,5 \pm 12,1$ лет, $p < 0,05$), за счет того, что среди лиц с тиреоидной патологией преобладали женщины в возрасте более 45 лет: 51,3% против 31,8% ($p < 0,05$). Давность болезни была сопоставима ($5,08 \pm 3,29$ и $8,4 \pm 6,7$ года, $p > 0,05$, соответственно). В группе больных СКВ с тиреоидной патологией также можно констатировать выраженную иммунологическую активность болезни, поскольку по количеству больных, позитивных по ауто тиреоидным антителам, группа пациентов с поражением щитовидной железы значимо превышала таковую без тиреоидной патологии (таблица 2). Количественная оценка обнаружила отчетливую тенденцию к росту уровня ЦИК, Ig A, M, G у больных с поражением щитовидной железы.

Обращало внимание, что пациенты с аутоиммунным тиреоидитом в фазе эутиреоза имели некоторые отличия течения болезни от больных СКВ с сопутствующей тиреоидной патологией в виде зоба или гипотиреоза: в частности, достоверно более высокую степень активности по критериям SLEDAI. Индекс повреждения SLICC/ACR в группе с поражением щитовидной железы был значимо выше, чем у больных без патологии органа – 4,55 и 3,6 баллов ($p = 0,002$). Этот факт весьма важен, закономерен с учетом вышесказанного и свидетельствует о большей тяжести течения СКВ в анамнезе у больных с поражением щитовидной железы, что привело к более значительным стойким органным изменениям. Очевидно, это связано с более высокой активностью СКВ в анамнезе, поскольку давность СКВ в обеих группах была сопоставима, имелось лишь не значимое снижение давности заболевания в группе тиреоидной патологии, что также можно объяснить большей активностью иммунной системы. Это суждение подтверждалось при анализе органных поражений у больных СКВ с тиреоидной патологией. У данной группы больных преобладали поражение суставов (79,5% и 49,9%, $p = 0,05$), серозных оболочек в виде, главным образом, адгезивного, реже, экссудативного плеврита (39,4%, 3,0% и 3,0%, 0% - соответственно, $p < 0,05$), сердца (66,7 и 24,8% соответственно, $p < 0,05$), лихорадка (23,1% против 15,1%, $p > 0,05$), полинейропатия (36,4% и 23,6%, $p > 0,05$, соответственно), LE-клеточный феномен (44,8% и 31,5%, $p < 0,05$). Лейкопения и тромбоцитопения чаще были в группе с тиреоидной патологией, причем тромбоцитопения была достоверно чаще (20,2% и 5,5% - $p < 0,05$, соответственно).

Среднее содержание свободного тироксина и тиреотропного гормона в целом по группе больных СКВ имело тенденцию к повышению. Содержание тиреоидных гормонов и ТТГ у больных без поражения ЩЖ, было сопоставимо по уровню со средним значением параметров у больных СКВ в целом. У больных с аутоиммунным тиреоидитом уровни Т3 и ТТГ были выше контроля, хотя и недостоверно, для св. Т4 – сопоставим с контролем. При наличии узлового, диффузного и смешанного зоба отмечалось значимое повышение св. Т3; св. Т4 также был повышен (достоверно – у больных диффузным и смешанным зобом), уровень ТТГ имел тенденцию к снижению, отражая тенденцию к гиперфункции ЩЖ. У пациентов с гипотиреозом отмечалось закономерное колебание тиреоидных гормонов, Т4 и Т3 снижались, ожидаемо достоверно был повышен ТТГ (табл.3).

Значения антитиреоидных АТ (к тиреоглобулину и тиреопероксидазе) в целом по группе СКВ были выше контроля (АТ к ТГ - $57,5 \pm 147,9$ Ед/мл, АТ к ТПО- $97,0 \pm 239,1$ мЕд/мл) (табл. 4). Ожидаемый достоверный рост при сравнении с контролем АТ к ТГ и АТ к ТПО был в группе больных с поражением ЩЖ.

Таблица 3. Количество тиреоидных гормонов у больных СКВ в зависимости от степени активности патологического процесса.

Активность		Стат. показатели	Св. Т4 пмоль/л	Св. Т3 пмоль/л	ТТГ мМЕ/мл
Минимальная	19	М	15,25	5,18	2,9
		σ	6,9	2,28	2,1
		m	2,8	0,93	0,9
Умеренная	39	М	18,56	4,1	3,1
		σ	3,9	1,22	1,05
		m	0,5	1,33	0,98
Высокая	7	М	22,9	4,07	3,4
		σ	5,1	0,15	0,21
		m	1,8	0,41	0,33

Тем не менее, у пациентов с СКВ, не имевших изменений ЩЖ, также имелось увеличение АТ к ТГ и АТ к ТПО, хотя достоверности разница с контролем не достигла. АТ к ТГ были повышены у 10 (23,2%), к ТПО чаще – у 17 (39,5%). Одновременный рост обеих групп АТ был у 7 (16,2%) из 43 больных СКВ без какой-либо патологии ЩЖ. Пациенты с повышенным уровнем антитиреоидных АТ имели достоверно более низкую ($p=0,024$) давность СКВ; чаще имелось острое ($p=0,04$) и подострое ($p=0,063$), достоверно реже - хроническое течение СКВ ($p=0,038$). Анализ содержания антитиреоидных АТ у больных СКВ в зависимости от клинических характеристик болезни показал, что с

увеличением степени активности наблюдается отчетливое увеличение и содержания АТ, как к ТГ, так и к ТПО. Особенно значительное и достоверное ($p=0,01$) увеличение АТ к ТПО наблюдалось при III степени активности. Описанные клинико-лабораторные и иммунологические особенности СКВ без поражения ЩЖ, но с наличием повышенного титра антитиреоидных АТ, корреляция уровня АТ к ТПО с ТТГ ($r=0,34$; $p=0,01$), очевидно, позволяют предполагать возможность дальнейшего возникновения аутоиммунного поражения ЩЖ.

Таблица 4. Уровень антитиреоидных антител у больных СКВ

варианты изменения ЩЖ	АТ к ТГ, Ед/мл	АТ к ТПО, мЕд/мл
Контроль (n=50)	9,3±6,4	6,5±6,9
В целом по группе СКВ (n=65)	57,5±147,9	97,0±239,1
группа больных с патологией ЩЖ, (n=22)	136,7±297,8*#	168,2±307,1*#
группа больных без патологии ЩЖ, (n=43)	17,1±62,0	42,5±165,2

*Примечание:** - достоверность различий ($p<0,05$) при сравнении с контролем; # - достоверность различий ($p<0,05$) при сравнении групп между собой

Содержание антител к тироксину и трийодтирону (глава 4)

При исследовании крови лиц *референтной группы* на наличие АТ к тиреоидным гормонам распределение оптической плотности соответствовало нормальному типу. Средняя концентрация АТ к Т4 в сыворотках крови здоровых лиц составила $0,045\pm 0,018$ е.о.п., а к Т3 - $0,033\pm 0,022$ е.о.п. Уровень нормальных показателей определяли как сумму среднего и трех среднеквадратических отклонений ($M\pm 3\sigma$). Исходя из этого, положительными считали значения концентрации АТ к Т3 и Т4, превышающие 0,1 е.о.п. Частота выявления АТ для группы в целом –3% для анти-Т4 и 0% для анти-Т3. Среднее значение антител к Т3 и Т4 у лиц *контрольной группы* составило $0,06\pm 0,05$ е.о.п. и $0,072\pm 0,05$ е.о.п. соответственно, 25% - 75% перцентили составили: 0,043-0,06 и 0,038 - 0,053 е.о.п. соответственно Частота выявления АТ для группы в целом –16% для анти-Т4 и 12% для анти-Т3.

Больные с аутоиреоидной патологией (АТП). Группа больных с АТП состояла из 33 человек. В данной группе у 91% обнаружен повышенный уровень АТ к Т4 и у 87% - АТ к Т3. Лишь только в группе с гипотиреозом у 3 пациентов выявлены не превышающие нормальные значения уровня АТ к тироксину и у 4 пациентов - нормальные значения АТ к трийодтирону. Средние значения уровня АТ составили - $0,196\pm 0,107$ е.о.п для анти-Т4; $0,160\pm 0,05$ е.о.п. для анти-Т3 ($p<0,001$ по сравнению с

донорами), количество св. Т4 – $31,02 \pm 5,16$ пмоль/мл (достоверно по сравнению с донорами $p < 0,01$), св. Т3 – $5,35 \pm 3,2$ пмоль/мл (табл. 2). Выявлено также статистически достоверное увеличение содержания АТ к Т3 и АТ к Т4 у больных с гипертиреозом по сравнению с больными с гипотиреозом ($p < 0,05$). Количественное содержание АТ к Т3 было ниже, чем содержание в крови АТ к Т4 ($p > 0,05$), что объясняется меньшим содержанием количества свободных форм трийодтиронина в крови. Корреляционный анализ выявил наличие слабых отрицательных связей между ТТГ и Т3 и Т4 ($r = -0,3$, $p = 0,17$ и $r = -0,26$, $p = 0,23$). Была выявлена корреляция высокой степени между Т3 и Т4 ($r = 0,97$, $p = 0,0001$) и между антителами к Т3 и к Т4 ($r = 0,55$, $p = 0,001$), в то время как у доноров существенных связей между Т3 и Т4 не отмечалось.

АТ к тироксину были выявлены у 43 (66%) больных *основной группы*, составляя в среднем $0,135 \pm 0,077$ е.о.п., 95% ДИ для М – $0,126 - 0,147$ е.о.п. и у 29 (45%) выявлены АТ к трийодтиронину, составляя в среднем $0,127 \pm 0,064$ е.о.п., 95% ДИ для М – $0,121 - 0,142$ е.о.п. Отмечены статистически значимые различия в исследуемом показателе у больных СКВ по сравнению с лицами контрольной и референтной групп ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно для Т4 и Т3).

При сравнении групп больных СКВ с различной степенью активности патологического процесса (оцененной по шкалам SLAM, SLEDAI и с использованием критериев В.А. Насоновой) и контрольной группы (доноры) были выявлены статистически значимые различия для всех изучаемых антител ($p < 0,001$). Повышение уровня АТ к Т4 выявлено у 33,3% больных СКВ с I ст. активности патологического процесса (6 человек), 42,5% со II ст. активности (17 человек) и у 57,1% с максимальной степенью активности (4 человека). Повышение уровня анти-Т3 – у 27,7% больных СКВ с I ст. активности заболевания (5 человек), 37,5 % со II ст. активности (15 человек) и у 28,5% с максимальной степенью активности (2 больных). Подобные закономерности выявлены и при использовании шкал SLAM и SLEDAI, что обусловлено тесной корреляционной связью между имеющимися способами оценки активности воспалительного процесса. Концентрация АТ к тиреоидным гормонам у больных СКВ при поступлении в стационар была достоверно выше уровня аналогичного показателя у доноров ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) и лиц контрольной группы ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Статистически значимые различия ($p < 0,05$) выявлены и между группами больных СКВ с различной степенью активности заболевания, при этом

отмечалось повышение уровня АТ по мере ее возрастания. Выявлена прямая корреляция между уровнем АТ к тироксину и трийодтиронину и значениями индексов активности SLAM ($r=0,389$, $p=0,03$ для анти-Т4 и $r=0,301$, $p=0,025$ для анти-Т3) и SLEDAI ($r=0,417$, $p<0,01$ для анти-Т4 и $r=0,397$, $p=0,041$ для анти-Т3).

При сравнении больных с разной степенью активности нами получены статистически значимые отличия: АТ к Т3 при сравнении I и II ст. активности M-W U – test=200, $p=0,045$; II и III – 184, $p=0,038$; АТ к Т4 при сравнении I и II ст. активности M-W U – test=115, $p=0,03$; II и III – 102, $p=0,02$.

Под нашим наблюдением находилось 7 больных с острым течением СКВ, 47 – с подострым и 11 – с хроническим течением болезни. При анализе количественных показателей выявлено, что средняя концентрация антитиреоидных АТ во всех группах превышала рассчитанную границу нормы и была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно). Между группами с хроническим и подострым течением СКВ не обнаружено достоверных различий по содержанию уровня антитиреоидных антител ($p=0,205$ и $p=0,356$ соответственно), в то время как у больных с острым течением исследуемые показатели были достоверно выше, чем в указанных группах ($p=0,046$ и $p=0,041$ соответственно). При анализе статистической взаимосвязи продолжительности болезни с исследуемыми показателями достоверной корреляции у больных СКВ обнаружить не удалось. Также не отмечено статистически значимых изменений индекса SLICC/ACR DI, ассоциированных с наличием АТ к тиреоидным гормонам.

Под нашим наблюдением в условиях стационара находилось 22 **больных СКВ с тиреоидной патологией**. В процессе исследований выявлено достоверное повышение содержания АТ к Т3 и Т4 у больных СКВ с аутоиреоидной патологией по сравнению с донорами – $0,178\pm 0,003$ е.о.п.; $0,156\pm 0,05$ е.о.п. и $0,045\pm 0,01$ е.о.п.; $0,033\pm 0,01$ е.о.п. соответственно ($p<0,001$). В группе обследованных больных в 100% случаев определялись повышенные значения АТ к Т4 и к Т3. Уровень исследуемых антител не зависел от возраста и пола пациентов. Средние значения уровня св. Т4 составили – $23,4\pm 2,6$ пмоль/мл (достоверно по сравнению с донорами, $p<0,05$), св. Т3 – $2,9 \pm 0,77$ пмоль/мл. Были выявлены коррелятивные связи между содержанием уровня гормонов и АТ к Т3 и Т4 и индексом SLAM. При SLAM >10 достоверная корреляция наблюдалась с уровнем АТ к Т4 ($r=0,51$, $p=0,039$) и обратная с уровнем св. Т3 ($r=-0,44$, $p=0,048$). С

уровнем АТ к Т3 и содержанием св. Т4 также отмечались корреляционные связи с индексом SLAM ($r=0,28$, $p=0,035$ и $r=0,26$, $p=0,029$ соответственно). Нами было выявлено наличие коррелятивной взаимосвязи между содержанием АТ к Т3 и Т4, уровнем АТ к нДНК и иммуноглобулинов. Выраженность этой связи при сравнении различных показателей была неодинаковой. Прямая корреляционная связь обнаружена при сравнении уровня АТ к Т3 и Т4 с содержанием АТ к нДНК ($r=0,35$, $p=0,03$ и $r=0,37$, $p=0,025$) и обратная с IgA ($r= -0,34$, $p=0,046$ и $r= -0,35$, $p=0,05$) и IgM ($r= -0,39$, $p=0,054$ и $r= -0,67$, $p=0,035$), IgG с АТ к Т3 ($r= -0,56$, $p=0,039$).

Таблица 5. Количество тиреоидных гормонов и АТ к ним в зависимости от нозологии

	п	Св. Т4 пмоль/мл (M±m)	Св. Т3 пмоль/мл (M±m)	АТ к Т4, е.о.п (M±m)	АТ к Т3, е.о.п. (M±m)
Здоровые лица	30	15,2±2,25	3,51±0,44	0,045±0,01	0,033±0,01
Пациенты контрольной группы	50	14,43±3,35	4,09±3,97*	0,06±0,05	0,072±0,005
Пациенты СКВ (все формы)	65	18,6±4,67	3,01±0,58	0,135±0,077*	0,127±0,064*
Пациенты СКВ без поражения щитовидной железы	43	16,16±4,67	3,3±0,71	0,117±0,004*	0,109±0,006*
Пациенты СКВ с ауто тиреодной патологией	22	23,4±2,6*#	2,9 ±0,77	0,178±0,003*#	0,156±0,05*#

Примечание: * - достоверность различий ($p<0,05$) при сравнении с контролем; # - достоверность различий ($p<0,05$) при сравнении групп между собой.

Во всех случаях корреляция была достоверной. Слабая обратная корреляция была при сравнении уровня антител к Т4 и содержанием IgG ($r= -0,24$, $p=0,74$), эта корреляция была недостоверной. При изучении содержания уровня антител к тиреоидным гормонам у больных СКВ с ауто тиреодной патологией отмечаются достоверно более высокие показатели содержания АТ к Т3 и АТ к Т4 ($p<0,05$) (0,178±0,003 е.о.п. против 0,117±0,004 е.о.п. для Т4 и 0,156±0,05 е.о.п. против 0,109±0,006 для Т3), чем у больных СКВ без ауто тиреодной патологии (табл. 5).

Влияние лечебно - реабилитационных мероприятий на уровень тиреоидных гормонов и антител к ним у больных СКВ (глава 5)

Для объективизации оценки влияния проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий на динамику исследуемых показателей нами среди больных СКВ были отобраны пациенты ($n=40$), без клинических симптомов поражения ЩЖ и не

получавших лекарственных препаратов для ее лечения. В зависимости от вида проводимой терапии СКВ мы сформировали две подгруппы больных:

I подгруппа (28 человек): лечение цитотоксическими препаратами в комбинации с глюкокортикостероидами (ГКС), без выполнения плазмафереза;

II подгруппа (12 человек): лечение цитотоксическими препаратами в комбинации с ГКС, с выполнением плазмафереза.

Среди больных СКВ, доля лиц, позитивных по антителам к Т4 к окончанию пребывания в стационаре сократилась с 66% (n=43) до 46% (n=30); доля лиц, позитивных по анти-Т3, снизилась с 45% (n=29) до 28% (n=18).

При изучении влияния терапии ГКС на концентрацию АТ к Т3 и Т4 нами был выполнен расчет коэффициентов корреляции между суммарной дозой ГКС (в пересчете на преднизолон) за время наблюдения и уровнями этих АТ. Для АТ к Т3 $r=-0,515$ ($p=0,022$); для АТ к Т4 $r=-0,589$ ($p=0,014$), что показывает устойчивое снижение концентрации обоих видов АТ у пациентов, получающих гормонотерапию. Снижение уровня АТ 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. 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. 6).

Таблица 6. Динамика уровня тироксина и трийодтиронина в процессе лечения

Под группа	n	Время обследования	Св. Т4, пмоль/мл	Св. Т3, пмоль/мл	АТ к Т4, е.о.п	АТ к Т3, е.о.п
I	28	До лечения	18,1±1,1	3,88±1,8	0,128±0,009	0,113±0,008
		После лечения	14,0±0,9	3,26 ±0,33	0,103±0,007	0,091±0,004
II	12	До лечения	18,3±2,0	3,58±0,43	0,137±0,002	0,117±0,005
		После лечения	15,86±0,5	4,31±0,38	0,081±0,002	0,079±0,002

Кроме того, прием ГКС 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. Статистически значимое ($p=0,024$ и $p=0,026$ соответственно) снижение уровня антител к Т3 и Т4 наблюдалось во II подгруппе, что можно связать с влиянием экстракорпоральной терапии. Что касается количества Т3 и Т4, то при использовании данных методов лечения произошло снижение до нормы количества тироксина и возрастание до нормальных значений уровня трийодтиронина.

Трудности дифференциальной диагностики поражения щитовидной железы при СКВ и сопутствующей тиреоидной патологии при других ревматических заболеваниях из-за схожести клинических проявлений обусловила необходимость построения характеристических кривых. Характеристическая кривая содержания АТ к Т4 ограничивала на ROC-графике площадь (AUC) равную 0,677 (95% ДИ=0,5215-0,8118). Отличие от AUC равной 0,5 (диагностически незначимый тест) было статистически значимым ($p=0,034$). Характеристическая кривая содержания АТ к Т3 ограничивала на ROC-графике площадь (AUC) равную 0,665 (95% ДИ=0,5301-0,8008). Отличие от AUC равной 0,5 (диагностически незначимый тест) было статистически значимым ($p=0,025$).

Клинически значимые интервалы значений анти-Т3 и анти-Т4 вычисляли по экстремумам отношений правдоподобия положительного и отрицательного результатов. Для анти-Т4 максимальное значение LRP соответствовало значению 0,220 е.о.п.; для LRN отчетливого пика выявлено не было. Для анти-Т3 наибольшее значение LRP (1,78) было выявлено для 0,200 е.о.п., этому же значению соответствовало минимальное LRN – 0,49. Сопоставляя значения операционных характеристик, полученные нами для АТ к Т3 и Т4 и значения общепринятых лабораторных маркеров ауто тиреоидной патологии – АТ к тиреопероксидазе, АТ к рецептору ТТГ (рТТГ) и АТ к тиреоглобулину (ТГ), можно заключить, что выявление АТ к тироксину в высокой концентрации (свыше 0,220 е.о.п.) характеризуется значением LRP, превосходящим существующие тесты. Использование этого значения в качестве нижней границы клинически значимого интервала позволяет верифицировать наличие поражения щитовидной железы с чувствительностью 41,3% и специфичностью 92,3%, отношение правдоподобия положительного результата равно 5,36. Следовательно, определение анти-Т4 можно рекомендовать для дифференциальной диагностики аутоиммунного поражения щитовидной железы при СКВ от поражения щитовидной железы неаутоиммунного генеза.

Таким образом, при поражении щитовидной железы у больных СКВ отмечается активное антителообразование к тиреоидным гормонам, что отражает процесс разрушения тиреоцитов и блокирования нормального процесса синтеза гормонов антителами к ним. Применение данного показателя позволило усовершенствовать иммунологическую диагностику поражения щитовидной железы при СКВ и открыло дополнительные возможности для оценки динамики течения и прогноза тиреоидного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Антитела к тироксину и трийодтирону были выявлены у 100% больных СКВ с поражением щитовидной железы, у 15% пациентов контрольной группы и у 3% здоровых лиц. В группе больных СКВ без поражения щитовидной железы антитела к тироксину были выявлены в 48% и к трийодтирону - у 16%.

2. У больных СКВ с поражением щитовидной железы эутиреоз был выявлен в 36,3% случаев, субклинический гипотиреоз – в 31,8%, манифестный гипотиреоз в 27,3%, гипертиреоз – в 4,5%. При этом, концентрация антител к тироксину была наиболее высокой в подгруппе больных СКВ с гипотиреозом, а антител к трийодтирону – в подгруппе больных с эутиреозом.

3. В группе больных СКВ была отмечена прямая корреляция между активностью основного заболевания и концентрациями антител к тироксину и трийодтирону. При остром течении СКВ наблюдались более высокие уровни этих маркеров по сравнению с другими вариантами течения. Кроме того, повышение антител к тироксину и трийодтирону ассоциировалось с поражением кожи, суставов, сердца.

4. Определение антител к тироксину и трийодтирону может быть использовано для подтверждения аутоиммунного генеза поражения щитовидной железы у больных СКВ. В этом аспекте диагностическая ценность определения антител к тироксину выше, чем определения антител к трийодтирону.

5. Снижение активности СКВ в результате применения глюкокортикостероидов, цитостатиков и плазмафереза сопровождается статистически значимым снижением уровней антител к тиреоидным гормонам и нормализацией тиреоидного статуса: снижение до цифр здоровых лиц количества тироксина и повышения уровня трийодтиронина. Динамика снижения концентрации антител к трийодтирону на фоне

терапии была более выраженной, чем для антител к тироксину. У больных, получавших плазмаферез, динамика снижения уровня антител к тиреоидным гормонам была более значимой.

Практические рекомендации

1. При определении антител к тироксину и трийодтирону методом иммуноферментного анализа с использованием иммобилизованных гранулированных антигенных препаратов, верхней границей нормы следует считать 0,1 единицы оптической плотности;

2. Для верификации аутоиммунного генеза поражения щитовидной железы у больных СКВ определение антител к тироксину является более предпочтительным, чем определение антител к трийодтирону. При этом следует руководствоваться следующими значениями операционных характеристик определения антител к тироксину: чувствительность 41,3%, специфичность 92,3%, отношение правдоподобия положительного результата 5,36, отношение правдоподобия отрицательного результата 0,64;

3. В связи со значительной частотой выявления антител к тироксину и трийодтирону при СКВ, что потенциально может исказить результаты лабораторной оценки функции щитовидной железы, а также возможным влиянием последней на эффективность лечения, у всех пациентов с СКВ рекомендуется использовать комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов: обязательным определением гормонов щитовидной железы (ТТГ, св.Т3 и св.Т4), антитиреоидных антител, а также ультразвуковых линейных и объемных параметров органа для своевременного выявления тиреоидной патологии и назначения лечения для предотвращения формирования гипотиреоза.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Определение антител к Т3 и Т4 в перспективе может быть использовано для верификации диагноза аутоиммунной патологии щитовидной железы на фоне СКВ наравне с антителами к ТПО и рецептору ТТГ. Уровень АТ к гормонам щитовидной железы может быть использован как индикатор эффективности проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий, что дает возможность осуществлять своевременную их коррекцию. Кроме того, уровень антител можно рассматривать в качестве критерия, прогнозирующего развитие тиреоидной патологии у больных СКВ - чем выше уровень

анти-Т3 и анти-Т4 у больных без ауто тиреоидной патологии, тем чаще у таких больных в последующем развивалось поражение щитовидной железы, по сравнению с пациентами, имевшими низкий уровень антител к Т3 и Т4, тем тяжелее протекало основное заболевание.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Работы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Иммуносорбция ауто тиреоидных антител как метод лечения хронического аутоиммунного тиреоидита / Н.Н. Емельянов, **О.А. Русанова**, О.В. Парамонова, И.П. Гонтарь, И.А. Зборовская // Врач-аспирант. – 2010. - № 6.1(43). - С. 122-128.
2. Парамонова, О.В., Взаимосвязь органоспецифической аутоиммунной патологии щитовидной железы с неорганическими аутоиммунными ревматическими заболеваниями / О.В. Парамонова, **О.А. Русанова**, И.П. Гонтарь // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2012. - №1 (8). - С. 46-51.
3. Парамонова О.В., Диагностическая ценность определения аутоантител к тиреоидным гормонам у пациентов с ревматическими заболеваниями / О.В. Парамонова, **О.А. Русанова**, И.П. Гонтарь // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. - № 1 (41). - С. 20-23.
4. Тиреоидный статус и динамика антителогенеза к тиреоидным гормонам в зависимости от лечебных мероприятий у больных системной красной волчанкой / И.П. Гонтарь, **О.А. Русанова**, О.В. Парамонова, Л.А. Маслакова, И.А. Зборовская // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12923> (дата обращения: 29.04.2014).

Другие публикации по теме диссертации

1. Парамонова О.В., Ассоциация системной красной волчанки и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы- причины и предрасполагающие факторы / О.В. Парамонова, О.А. Русанова, О.И. Емельянова, И.П. Гонтарь // «Актуальные проблемы современной ревматологии». Сборник научных работ под ред. акад. А.Б. Зборовского, Волгоград, - 2011. - №28. - С.65-67.
2. Русанова О.А., Значение определения антител к гормонам щитовидной железы в лабораторной диагностике у пациентов с ауто тиреоидными заболеваниями / О.А. Русанова, О.В. Парамонова, И.П. Гонтарь // Тезисы докладов. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» - г. Москва, - 2011. С. - 229.
3. Парамонова О.В., Есть ли особенности в клинической картине ревматоидного артрита при сопутствующей патологии щитовидной железы? / О.В. Парамонова, И.П. Гонтарь, О.А. Русанова // Тезисы докладов. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» - Москва, - 2011. – С. 221.
4. Русанова О.А., Методы иммуносорбции аутоантител у больных системной красной волчанкой в комплексной терапии ревматических заболеваний / О.А. Русанова, О.В. Парамонова, И.П. Гонтарь, И.А. Зборовская // «Завадские чтения». Материалы VII научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. Ростов-на-Дону, - 2012. - С. 133-135.
5. Русанова О.А., К вопросу оценки показателей аутоиммунитета у пациентов с ревматическими заболеваниями / О.А. Русанова, О.В. Парамонова // Материалы юбилейной 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, «Актуальные проблемы экспериментальной и

клинической медицины» Волгоград, – 2012. - С. 243-244.

6. Роль генетических факторов в патогенезе системной склеродермии и аутоиммунной патологии щитовидной железы / О.А. Русанова, О.В. Парамонова, И.П. Гонтарь, О.И. Емельянова // «Актуальные проблемы современной ревматологии». Сборник научных работ под ред. акад. А.Б. Зборовского, Волгоград, - 2012. - № 29. - С.95-98.

7. Парамонова О.В., Есть ли особенности в клинической картине ревматоидного артрита при сопутствующей патологии щитовидной железы? / О.В. Парамонова, Л.Р. Алимсултанова, О.А. Русанова // «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». Труды VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - Санкт-Петербург, - 2012. - №7 (1). -С.442 - 444.

8. Русанова О.А., Оценка тиреоидной дисфункции у больных системной красной волчанкой / О.А. Русанова, О.В. Парамонова // «Актуальные проблемы современной ревматологии». Сборник научных работ под ред. акад. А.Б. Зборовского, Волгоград, - 2013. - №28. - С.73-74.

9. Парамонова О.В., Антитела к гормонам щитовидной железы в лабораторной диагностике пациентов с ауто тиреоидными заболеваниями / О.В. Парамонова, О.А. Русанова, Е.Г. Черкесова, И.П. Гонтарь // «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». Труды VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб, - 2013. - №8 (1). - С. 500-501.

10. Парамонова О.В., Диагностические особенности клинических ауто тиреоидных проявлений у больных системной красной волчанкой / О.В. Парамонова, О.А. Русанова, И.П. Гонтарь // XIII северо-западная научно-практическая конференция по ревматологии. СПб, 2013. - С. – 83

РУСАНОВА Ольга Александровна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
АНТИТЕЛ К ТИРОКСИНУ И ТРИЙОДТИРОНИНУ У БОЛЬНЫХ
СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ПРИ ПОМОЩИ
МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫХ ИММУНОСОРБЕНТОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

14.01.22 Ревматология

Подписано в печать.....Формат 60x84/16.

Усл. печ. л. 1,5. Бумага офсетная. Тираж 100.

Волгоградский государственный медицинский университет

400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1