

УДК 616.89-008.19:616.72-002.77:612.017.1

ТКАЧЕНКО О.В., НАЙДЬОНОВА Ю.Л.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра неврології № 2,  
м. Київ, Україна

## АВТОАНТИТІЛА ДО НЕЙРОАНТИГЕНІВ І НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

**Резюме. Вступ.** Відомо, що при ревматоїдному артриті (РА) можливим є виникнення автоімунних процесів проти антигенів майже всіх органів і тканин організму з утворенням органоспецифічних автоантитіл. Мішенями для автоімунної агресії можуть стати різні антигени нервової тканини. **Мета:** дослідження автоімунних показників ураження нервової системи у пацієнтів із ревматоїдним артритом, їх зв'язку з серологічним варіантом перебігу захворювання і нейропсихологічними показниками. **Матеріали і методи.** Нами було проведено обстеження 90 осіб молодого та середнього віку, серед яких 70 — пацієнти з РА, а 20 — контрольна група практично здорових осіб. Середній вік становив  $45,70 \pm 1,29$  року. Залежно від серологічного варіанту перебігу ревматоїдного артриту пацієнти були поділені на 2 групи. Усі пацієнти пройшли клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, клініко-лабораторне і клініко-інструментальне обстеження. **Результати.** У пацієнтів із ревматоїдним артритом незалежно від варіанта перебігу спостерігалось підвищення показників автоантитіл до нейроантигенів. Був виявлений певний кореляційний зв'язок між показниками рівня автоантитіл та змінами, отриманими при тестуванні за допомогою MMSE, МОСА та шкали Гамільтона. **Висновки.** 1. У пацієнтів із ревматоїдним артритом незалежно від варіанта перебігу спостерігалось підвищення рівня автоантитіл до нейроантигенів. 2. При серонегативному варіанті перебігу ревматоїдного артриту рівень показників нейроантигенів виявився вищим, ніж при серопозитивному варіанті перебігу. 3. Встановлено існування кореляційних відносин між рядом нейропсихологічних характеристик і рівнем досліджених нейроантигенів.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, автоімунні показники, нейропсихологічне тестування.

### Вступ

Відомо, що при ревматичних захворюваннях, зокрема і при ревматоїдному артриті (РА), можливим є виникнення автоімунних процесів проти антигенів майже всіх органів і тканин організму з утворенням органоспецифічних автоантитіл. Автоімунні процеси залучаються в інформаційному обміні між нейроендокринною та імунною системами, з участю в них автоантитіл до гормонів, медіаторів та їх рецепторів. Є відомості про нейрогенну регуляцію функцій імунітету та їх порушень, при цьому імунокомпетентні клітини та їх медіатори також можуть впливати на функцію центральної нервової системи за принципом нейроімунотуляції [2].

Як центральна, так і периферична нервова система мають властивість нейросекреції. Вплив імунної та нервової систем одна на одну реалізується через рецепторні структури клітин, взаємодія яких утворює

зв'язок «рецептор — рецептор», утворюючи молекулярний механізм спільної діяльності обох систем. Між нервовою та імунною системою відбувається взаємобмін інформацією, зокрема за допомогою цитокинів, стероїдів і нейропептидів [4]. Мішенями для автоімунної агресії можуть стати різні антигени нервової тканини, включаючи мієлін, у тому числі асоційований з глікопротеїном, і його основний білок, гангліозиди, білок ядер нейрональних клітин тощо [3]. Патологічні зміни в нервовій системі при ревматичних захворюваннях

Адреса для листування з авторами:  
Найдьонова Юлія Леонідівна  
E-mail: Y\_ulik@mail.ru

© Ткаченко О.В., Найдьонова Ю.Л., 2016  
© «Міжнародний неврологічний журнал», 2016  
© Заславський О.Ю., 2016

суттєво впливають на прогноз, клінічну картину захворювання, а також на якість життя пацієнтів [1].

**Метою** роботи стало дослідження автоімунних показників ураження нервової системи у пацієнтів із ревматоїдним артритом, їх зв'язку із серологічним варіантом перебігу захворювання і нейропсихологічними показниками.

## Матеріали та методи

Нами було проведено комплексне обстеження 90 осіб, серед яких 70 — пацієнти з РА, а 20 — контрольна група практично здорових осіб. Обстежені пацієнти були молодого (18–45 років) та середнього (46–60 років) віку. Середній вік становив  $45,70 \pm 1,29$  року. Серед обстежених переважали жінки — 62 особи (89 %), чоловіків було 8 осіб (відповідно 11 %).

Усі зазначені хворі проходили обстеження та лікування у ревматолога на базі ревматологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 3 та на базі відділення ревматології та алергології Київської обласної клінічної лікарні.

Залежно від серологічного варіанту перебігу ревматоїдного артриту пацієнти були поділені на 2 групи. До 1-ї групи увійшли серопозитивні (СП) пацієнти у кількості 56 (80 %) осіб, до 2-ї групи — серонегативні (СН) пацієнти — 14 (20 %) осіб.

Було проведено комплексне дослідження, що включало клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування функцій уваги (таблиці Шульте), депресії (шкала Гамільтона), самооцінки рівня тривожності (шкала Спілбергера — Ханіна), пам'яті, уваги, концентрації, виконавчої функції, зорово-конструктивних навичок (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE)). Дослідження автоантитіл до нейроантігенів у сироватці крові було проведено 46 особам: 31 пацієнту з ревматоїдним артритом (основна група) і 15 особам контрольної групи. Визначались такі показники, як автоантитіла до основного білка мієліну (АТ до ОБМ), автоантитіла до білка S100 (АТ до S100), автоантитіла до нейроспецифічної енолази (АТ до НСЕ) та автоантитіла до загального людського мозкового антигену (АТ до ЗЛМА).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою ПП Statistica 6.0. Для оцінки характеру розподілу кількісних показників у вибірках застосовували критерій Колмогорова — Смірнова та проводили візуальну оцінку гістограм розподілу. Результати вважали статистично значущими при рівні  $p < 0,05$ .

За результатами аналізу встановлено, що розподіл більшості показників не відповідав нормальному закону.

Отримані дані були відмінні від нормального закону розподілу, тому при їх описанні вказували медіану (Me) і квартилі [25 %; 75 %].

Для з'ясування характеру і сили зв'язку між досліджуваними показниками проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена (R).

Для міжгрупового порівняння незалежних вибірок застосовували (з урахуванням закону розподілу кількісної ознаки) непараметричний U-тест Манна — Уїтні, для порівняння — непараметричний критерій Вілкоксона. Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювали за критерієм хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ), у тому числі з поправкою Йетса.

## Результати та їх обговорення

За даними проведеного обстеження рівень антитіл до нейроантігенів виявився підвищеним в основній групі. У контрольній групі практично здорових осіб він був у межах норми. Аналіз даних дослідження автоантитіл до нейроантігенів у серопозитивних і серонегативних пацієнтів дозволив виявити деякі особливості.

Було встановлено тенденцію до більш високого рівня усіх чотирьох досліджуваних показників при серонегативному варіанті порівняно з серопозитивним. Характеристику показників автоантитіл до нейроантігенів у серопозитивній (група I,  $n_1 = 17$ ), серонегативній (група II,  $n_2 = 14$ ) групах та контрольній групі практично здорових (група III,  $n_3 = 15$ ) наведено в табл. 1.

Згідно з даними (табл. 1), медіана показника рівня автоантитіл до основного білка мієліну у групі СП становила 31,200, а у СН — 34,100, максимальні значення серед групи СП досягали 41,9, мінімальні — 26,9, а у групі СН максимальні цифри становили 42,1, мінімальні — 25,0. Аналіз розподілу показав, що половина даних була в межах від 28,400 до 33,950 у групі СП та від 30,750 до 40,750 — у групі СН.

Медіана рівня автоантитіл до білка S100 у групі СП становила 11,200, а у СН — 12,700. Максимальні та мінімальні значення показника практично не відрізнялись, у групі СП — 14,0 та 9,3, а у групі СН — відповідно 14,2 та 9,4. Аналіз розподілу показав, що половина даних була в межах від 10,425 до 13,225 у групі СП та від 11,150 до 13,300 — у групі СН.

Щодо показника автоантитіл до НСЕ, то у групі СП його мінімальне значення становило 23,8, а максимальне — 38,1, медіана становила 28,700, у групі СН мінімальне значення було 21,6, максимальне — 34,2, медіана — 30,500. Аналіз розподілу показав, що половина даних була у межах від 26,000 до 31,700 у групі СП та від 28,250 до 32,550 — у групі СН.

Що стосується показників автоантитіл до загального мозкового антигену, то у групі СН показники були вище, ніж у СП. Так, у групі СП медіана становила 31,800, мінімальне значення — 26,3, максимальне — 34,9, а у групі СН медіана становила 33,500, мінімальне значення — 25,7, максимальне — 38,4. Аналіз розподілу показав, що половина даних була в межах від 28,300 до 34,450 у групі СП та від 32,200 до 36,050 — у групі СН.

Показники автоантитіл до ОБМ виявились вірогідно вищими у пацієнтів із ревматоїдним артритом, ніж у контрольній групі. Показники автоантитіл до ОБМ виявились статистично вірогідно вищими в серонега-

Таблиця 1. Характеристика показників антитіл до нейроантигенів у досліджуваних групах

Показник	Група I, Q1 Me Q3	Група II, Q1 Me Q3	Група III, Q1 Me Q3	Порівняння груп	
				Групи	U Манна – Уїтні; p
АТ до ОБМ	28,400	30,750	25,900	1–3	6,5; p < 0,001
	31,200	34,100	26,500	2–3	14,0; p < 0,001
АТ до S100	10,425	11,150	12,300	1–3	60,000; p = 0,017
	11,200	12,700	12,500	2–3	94,500; p = 0,890
АТ до НСЕ	26,000	28,250	22,900	1–3	0,001; p < 0,001
	28,700	30,500	23,000	2–3	15,000; p < 0,001
АТ до ЗЛМА	28,300	32,200	28,400	1–3	81,500; p = 0,082
	31,800	33,500	30,000	2–3	30,500; p = 0,002
	34,450	36,050	30,700		

тивній (II група) групі порівняно з показниками в серопозитивній (I група) (p < 0,05).

Щодо показників автоантитіл до білка S100, виявлено лише тенденцію до підвищення у пацієнтів II групи порівняно з контрольною групою (p = 0,890).

Показники автоантитіл до НСЕ як у серопозитивній (I група), так і в серонегативній (II група) групі були статистично вищими (p < 0,001), ніж у контрольній (III група).

Стосовно показників автоантитіл до ЗЛМА, то їх значення були вищими у I та II групах, ніж у III групі, проте статистично значуще відрізнялись лише у II групі (p = 0,002).

Виявлено слабкий статистично значущий (p = 0,001) прямий кореляційний зв'язок між показником рівня автоантитіл до ОБМ та показником рівня автоантитіл до ЗЛМА (r = 0,469) та середньої сили — між показником рівня автоантитіл до ОБМ та показником рівня автоантитіл до НСЕ (r = 0,675) (табл. 2).

Також виявлено статистично значимий, але слабкий кореляційний зв'язок між показником рівня автоантитіл до ЗЛМА та показником рівня автоантитіл до білка S100 (p = 0,008; r = 0,395) та середньої сили — між показником рівня автоантитіл до ЗЛМА та показником рівня автоантитіл до НСЕ (p = 0,001; r = 0,590).

При дослідженні можливих кореляційних зв'язків змін, отриманих за результатами нейропсихологічного тестування, з показниками рівня автоантитіл до нейроантигенів нами були виявлені деякі закономірності.

Так, зміни, отримані при обстеженні пацієнтів за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій, мали статистично значущий зв'язок середньої сили з показниками рівня автоантитіл до ОБМ та НСЕ та слабкої — сили до ЗЛМА (p = 0,001, r = 0,552, p = 0,001, r = 0,614 та p = 0,007, r = 0,339 відповідно). Статистично значущий кореляційний зв'язок слабкого ступеня виявлено між показниками, отриманими при тестуванні за допомогою MMSE (p = 0,005; r = 0,411), та показниками рівня автоантитіл до ОБМ.

Щодо депресивних розладів, зареєстрованих за шкалою Гамільтона в обстежених, то було виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок слабкого ступеня лише з показником рівня автоантитіл до НСЕ (p = 0,002; r = 0,489).

## Висновки

1. У пацієнтів із ревматоїдним артритом як при серопозитивному, так і при серонегативному варіанті перебігу спостерігалось підвищення рівня автоантитіл до нейроантигенів.

Таблиця 2. Кореляційний зв'язок між показниками

Показник		АТ до ОБМ	АТ до S100	АТ до НСЕ	АТ до ЗЛМА	
R Спірмена	НСЕ	Коефіцієнт кореляції	0,675			
		Знач. (одностороння)	0,001	–	–	
	АТ до ЗЛМА	Коефіцієнт кореляції	0,469	0,395	0,590	
		Знач. (одностороння)	0,001	0,008	0,001	–
	МоСА	Коефіцієнт кореляції	0,552		0,614	0,339
		Знач. (одностороння)	0,001	–	0,001	0,007
	MMSE	Коефіцієнт кореляції	0,411			
		Знач. (одностороння)	0,005	–	–	–
	Шкала Гамільтона	Коефіцієнт кореляції			0,489	
		Знач. (одностороння)	–	–	0,002	–

2. При серонегативному варіанті перебігу ревматоїдного артриту рівень показників нейроантігенів виявився вищим, ніж при серопозитивному варіанті перебігу.

3. Встановлено існування кореляційних відносин між рядом нейропсихологічних характеристик і рівнем досліджених нейроантігенів.

Подальше вивчення відносин параметрів варіанта перебігу ревматоїдного артриту та змін нервової системи, нейропсихологічних, нейроімунологічних показників при збільшенні вибірки є перспективним.

## Список літератури

1. Баранов Е.В., Парамонова О.В., Гонтарь И.П., Маслакова Л.А., Зборовская И.А. Иммунологический подход к диа-

гностике поражения нервной системы у больных ревматоидным артритом // Медицинский альманах. — 2013. — № 1(25). — С. 155-158.

2. Гонтарь И.П., Баранов Е.В., Маслакова Л.А., Парамонова О.В., Зборовский А.Б. Образование антител к общему белку миелина и белку S-100 у больных ревматоидным артритом // Клиническая фармакология и терапия. — 2014. — № 23(1). — С. 38-41.

3. Шилкина Н.П., Спиринов Н.Н., Дряженкова И.В. Диагностика и лечение поражения нервной системы при ревматических заболеваниях // Лечащий врач. — 2009. — № 4. — С. 26-9.

4. Pongratz G., Strabu R.H. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis // Nat. Rev. Rheumatol. — 2013. — № 9(2). — P. 117-26.

Отримано 20.01.16 ■

Ткаченко Е.В., Найденова Ю.Л.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра неврологии № 2, г. Киев, Украина

## АУТОАНТИТЕЛА К НЕЙРОАНТИГЕНАМ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Резюме. Введение.** Известно, что при ревматоидном артрите (РА) возможно возникновение аутоиммунных процессов против антигенов почти всех органов и тканей организма с образованием органоспецифических аутоантител. Мишенями для аутоиммунной агрессии могут стать различные антигены нервной ткани. **Цель:** исследование аутоиммунных показателей поражения нервной системы у пациентов с ревматоидным артритом, их связи с серологическим вариантом течения заболевания и нейропсихологическими показателями. **Материалы и методы.** Нами было проведено обследование 90 человек молодого и среднего возраста, среди которых 70 — пациенты с РА, а 20 — контрольная группа практически здоровых лиц. Средний возраст составил  $45,70 \pm 1,29$  года. В зависимости от серологического варианта течения ревматоидного артрита пациенты были разделены на 2 группы. Все пациенты прошли клинико-неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование, клинико- лабора-

торное и клинико-инструментальное обследование. **Результаты.** У пациентов с ревматоидным артритом независимо от варианта течения наблюдалось повышение показателей аутоантител к нейроантигенам. Была обнаружена определенная корреляционная связь между показателями уровня аутоантител и изменениями, полученными при тестировании с помощью MMSE, MoCA и шкалы Гамильтона. **Выводы.** 1. У пациентов с ревматоидным артритом независимо от варианта течения наблюдалось повышение уровня аутоантител к нейроантигенам. 2. При серонегативном варианте течения ревматоидного артрита уровень показателей нейроантигенов оказался выше, чем при серопозитивном варианте течения. 3. Установлено существование корреляционных взаимоотношений между рядом нейропсихологических характеристик и уровнем исследованных нейроантигенов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, аутоиммунные показатели, нейропсихологическое тестирование.

Tkachenko Ye.V., Naidionova Yu.L.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Department of Neurology № 2, Kyiv, Ukraine

## AUTOANTIBODIES TO NEUROANTIGENS AND NEUROPSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**Summary. Introduction.** Rheumatoid arthritis is known to be likely associated with development of autoimmune processes against almost all organs and tissues in human body with organ-specific autoantibodies formation. Various antigens of nervous tissue may be autoimmune target. **Objective.** To research autoimmune indices of the nervous system lesion in patients with rheumatoid arthritis, and their relationship with the serologic variant of the disease and neuropsychological performance. **Materials and methods.** We have examined 90 young and middle age patients, including 70 patients with rheumatoid arthritis and 20 healthy persons in the control group. Average age was  $45.70 \pm 1.29$  years old. The patients were divided into 2 groups depending on the version of serological course of rheumatoid arthritis. All patients were clinical and neurological examined, neuropsychological tested,

undergone clinical-laboratory and clinical-instrumental examinations. **Results.** It was observed raising antibodies to neuroantigens in patients with rheumatoid arthritis, regardless of the version of the disease course. It was discovered certain correlation between indicators of autoantibodies and changes obtained by testing MMSE, MoCA Scale and Hamilton scale. **Conclusions.** 1. It was observed raising antibodies to neuroantigens in patients with rheumatoid arthritis, regardless of the version of the disease course. 2. The flow rate indices neuroantigen was higher than in seropositive version then seronegative rheumatoid arthritis embodiment, of course. 3. It was registered the correlation between some neuropsychological features and level of studied neuroantigens.

**Key words:** rheumatoid arthritis, autoimmune parameters, neuropsychological testing.