

**Антитела к рецептору тиреотропного гормона, тироидный статус и выраженность аутоиммунной офтальмопатии: есть ли взаимосвязь?**

*Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский эндокринологический консультативный центр\**

В статье представлены результаты оценки тироидного статуса и антител к рецептору тиреотропного гормона на момент первичного осмотра и через 6 месяцев после завершения курса патогенетической терапии офтальмопатии у пациентов с аутоиммунной офтальмопатией в зависимости от степени тяжести офтальмопатии.

**Ключевые слова:** аутоиммунная офтальмопатия, тироидный статус, тиреотропный гормон, антитела к рецептору тиреотропного гормона.

E.V. Bogomazova, T.V. Mokhort, T.A. Birich

Thyrotrophin receptor antibodies, thyroid status and the degree of expression of graves' ophthalmopathy: is the interrelation?

The article presents the results of estimation of thyroid status and thyrotrophin receptor antibodies levels at patients with Graves' ophthalmopathy depending on the degree of expression of ophthalmopathy before treatment and serum thyrotrophin receptor antibodies levels at the end of 6 month follow up after complete course of pathogenetic treatment of Graves' ophthalmopathy.

Key words: Graves' ophthalmopathy, thyroid status, thyroid stimulating hormone, thyrotrophin receptor antibodies

В настоящее время в тиреологии все более актуальной становится проблема аутоиммунной патологии, а в частности аутоиммунной офтальмопатии.

Аутоиммунная офтальмопатия (АИО) рассматривается как самостоятельное аутоиммунное заболевание [3,9], проявляющееся патологическими изменениями в мягких тканях орбиты с вторичным вовлечением глаза. АИО создает реальную угрозу потери зрительных функций, инвалидизирующим исходом которой может быть слепота. Это имеет не только медицинское, но и социальное значение, поэтому профилактические мероприятия должны занимать соответствующее место в ведении пациентов с тироидной патологией.

По данным ряда авторов АИО сочетается с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) в 70-90% случаев [3,13]. Это диктует необходимость проводить исследования для установления взаимосвязи этих двух заболеваний, так как с одной стороны проявления офтальмопатии не коррелирует с уровнем тироидных гормонов, однако, с другой стороны достижение эутиреоидного состояния является обязательным условием для успешной коррекции аутоиммунной офтальмопатии [5].

В настоящее время единого мнения относительно антигена, который играет ключевую роль в патогенезе АИО, нет. Число антигенов – кандидатов для АИО с каждым годом все увеличивается и увеличивается.

Возможным кандидатом в патогенезе АИО является рецептор тиреотропного гормона (ТТГ) и вырабатываемые антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) [8, 12]. В фибробластах больных АИО в сочетании с ДТЗ установлено наличие РНК,

кодирующей внеклеточную часть рецептора ТТГ [4], авторы описывают точечную мутацию, в результате которой происходят изменения структуры внеклеточного участка рецептора ТТГ. Возможно, что рецептор ТТГ у пациентов с АИО является важным антигеном к фибробластам [3], которые являются клеткой мишенью для перекрестной аутоиммунной реакции [10].

Рецептор к ТТГ играет ведущую роль в патогенезе ДТЗ [2, 6] и индуцируют развитие гипертиреоза и зоба, в 89%-98% АТ к рецептору ТТГ определяются в крови больных ДТЗ [11]. АТ-рТТГ могут либо напрямую стимулировать функцию щитовидной железы, либо блокировать биологические эффекты ТТГ [2]. Номенклатура антител к рецептору ТТГ достаточно сложна, что связано с наличием большого числа методов их определения. Выделяют антитела, стимулирующие ЩЖ - TSAb (Thyroid stimulating antibodies); антитела, блокирующие ЩЖ - TBAb (Thyroid blocking antibodies); иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ - TBII (TSH – binding inhibiting immunoglobulins); антитела, связывающие рТТГ (TSH-R binding antibodies); длительно действующий стимулятор ЩЖ – LATS (Long-acting thyroid stimulating)[6].

Мнение ученых об участии этих антител в патогенезе АИО и относительно их обнаружения у больных АИО по литературным данным несколько противоречиво. Некоторые исследователи отмечают высокий титр антител к рецептору ТТГ у больных с ДТЗ и АИО, который снижается на фоне тиреостатической терапии [3]. В результате исследований Г.А. Герасимова с соавт. было обнаружено, что у больных с АИО на фоне ДТЗ и без нарушения функции щитовидной железы отмечается прямая зависимость между уровнем антител к рецептору ТТГ и тяжестью АИО [4]. По данным Gerding M.N. et al уровень антител к рецептору ТТГ имеет прямую корреляционную зависимость с клиническими особенностями АИО, что, по их мнению, подтверждает патогенетическую роль антител к рецептору ТТГ и рецептор ТТГ в орбитах пациентов с АИО[7].

Однако АИО встречается и при аутоиммунном тиреоидите, для которого присутствие антител к рецептору ТТГ (как стимулирующих, так и блокирующих) характерно только в 20-36% случаев [1, 5]. Также антитела к поверхностным антигенам мышц глаза присутствуют в сыворотках, не содержащих антитела к рецептору ТТГ [5], и при обследовании здоровых лиц выявляется рецептор к ТТГ в орбитальных тканях [11].

Таким образом, продолжение исследований в этой области сохраняют актуальность, так как многие аспекты патогенеза АИО остаются недостаточно понятными и изученными.

Материалы и методы.

Нами обследована группа пациентов (n=84 человек) с клиническими признаками аутоиммунной офтальмопатии различной степени выраженности. Среди обследованных пациентов большинство составляли лица женского пола - 67 человек (79,76% %), лиц мужского пола было 17 человек (20,24 %). Средний возраст на момент обследования -  $40,07 \pm 1,26$  (16-65) лет. Аутоиммунная офтальмопатия в группе обследуемых ассоциирована с диффузным токсическим зобом у 66 пациентов (78,57%), с аутоиммунным тиреоидитом у 15 пациентов (17,86%), послеоперационным гипотиреозом у 1 пациента (1,19%) и как самостоятельное заболевание у 2 пациентов (2,38%).

Диагноз АИО формулировался по классификации Американской Тиреоидной ассоциации «NOSPECS», подвергнутой последнему пересмотру в 1997 году. Диагноз АИО был основан на наличии характерных жалоб различной степени выраженности, объективного осмотра, данных осмотра офтальмолога, КТ орбит.

Контрольную группу составили 26 практически здоровых человек: 11 мужчин и 15 женщин 20-57 лет (средний возраст  $34,82 \pm 2,25$ ).

Всем пациентам с АИО проводили комплексное обследование, включавшее опрос; анамнез заболевания; объективный осмотр; осмотр окулиста с проведением экзофтальмометрии; определение тиреоидного статуса; определение АТ к рТТГ.

С учетом классификации NOSPECS в зависимости от выраженности проявлений были выделены 3 группы больных: 1-я группа - 13 человека (24,17 %) с незначительно выраженной офтальмопатией: класс 1; класс 2- степень 0 или а; класс 3- степень 0 или а;

2-я группа – 55 человек (60,44%) с умеренно выраженной офтальмопатией: класс 2 – степень а или б; класс 3- степень а или б; класс 4- степень а; 3-я группа – 16 человека (15,39 %) с тяжелой офтальмопатией: класс 2, степень с (2с); класс 3b или 3с; класс 4b или с; класс 5, все степени, класс 6 а;

Функциональное состояние щитовидной железы оценивали по уровням тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т4). Определение концентраций свободного Т4, ТТГ в сыворотке крови проводили с использованием стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия) методом радиоиммунного анализа. Нормальные значения, согласно используемым наборам, для свободного Т4 составляют 10,9-23,2 пмоль/л, для ТТГ- 0,17-4,05 мМЕ/л. Антитела к рецептору ТТГ определялись радиорецепторным методом коммерческими наборами фирмы «Immunotech» как ТВIAb (Thyrotropin Binding Inhibitory Antibody). К ТВIAb относятся как стимулирующие, так и блокирующие антитела. Уровни ТВIAb  $> 1$  Е/л рассматривались как негативные, от 1 до 1,5 Е/л – пограничные, уровни ТВIAb  $> 1,5$  Е/л считали позитивными.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica». Данные представлены в виде средних арифметических значений, ошибки среднего ( $M \pm m$ ), медианы. Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента для независимых выборок, уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ .

Результаты и обсуждение.

Всем пациентам проводилась коррекция тиреоидного статуса и комплексное лечение АИО, включавшее патогенетическую и симптоматическую терапию.

В таблице 1 приведены данные, позволяющие оценить функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с различной степенью тяжести АИО в динамике.

Таблица 1

Результаты исследования гормонов щитовидной железы до лечения и через 6 месяцев после комплексного лечения АИО

	До лечения		Через 6 мес. после лечения	
	св.Т4, (М ± m)	ТТГ (М ± m)	свТ4, (М ± m)	ТТГ (М ± m)
1-я группа (n=13)	27,3±4,9*	1,99±0,71	27,78±6,51*	1,96±0,8
2-я группа (n=55)	28,5±3,2*	3,72±1,61	20,6±1,68	3,5±1,81
3-я группа (n=16)	23,74±3,99	2,35±0,8	19,78±3,2	2,01±0,68
Контроль (n=26)	17,54±0,54	1,63±0,22	17,54±0,54	1,63±0,22

\*- p< при сравнении с контрольной группой.

Из таблицы 1 видно, что уровень свободного Т4 повышен в группах с незначительной и умеренной офтальмопатией, и составляет 27,3±4,9 и 28,5±3,2 пмоль/л соответственно до лечения, что достоверно выше (p<0,05) по сравнению с контрольной группой. В группе с выраженной офтальмопатией уровень свободного Т4 находится на верхней границе нормы и составляет 23,74±3,99 пмоль/л на момент первичного осмотра.

В группах с умеренной и выраженной офтальмопатией через 6 месяцев после комплексного лечения офтальмопатии уровни свободного Т4 составляли 20,6±1,68 и 19,78±3,2 пмоль/л соответственно, что не отличается от нормальных значений. В группе с незначительной офтальмопатией через 6 месяцев после комплексного лечения офтальмопатии уровень свободного Т4 составил 27,78 ±6,51 пмоль/л, что достоверно выше (p<0,05) по сравнению с контрольной группой.

Известно, что регуляция продукции тиреоидных гормонов находится под контролем тиреотропного гормона (ТТГ) и основана на принципе “обратной связи”. В нашем исследовании уровень ТТГ в трех группах находится в пределах нормальных значений, что свидетельствует об отсутствии выраженной декомпенсации тиреоидной функции. Таким образом, проведенный анализ свидетельствует, что степень выраженности аутоиммунной офтальмопатии не зависит от степени нарушения тиреоидной функции.

В таблице 2 приведены уровни антител к рецептору тиреоидного гормона на момент первичного наблюдения и через 6 месяцев после комплексного лечения АИО. Учитывая большую вариабельность уровней АТ-рТТГ, у пациентов для отражения результатов нами была использован такой критерий как медиана и диапазон значений ТВIAb.

Таблица 2

Результаты исследования уровня ТВIAb до лечения и через 6 месяцев, после комплексного лечения АИО

	Медиана ТВIAb (диапазон значений) до лечения	Медиана ТВIAb (диапазон значений) после лечения
1-я группа (n=13)	1,96 (0,049-98,124)*	1,76 (0,088-35,745)*
2-я группа (n=55)	2,12 (0,05-107,01)*	0,61 (0,064-50,15)**
3-я группа (n=16)	1,365 (0,086-14,98)*	0,9 (0,069-9,0)*
Контроль (n=30)	0,08 (0,01-0,8)	

\*- p<0,05 - при сравнении групп с контрольной группой.

\*\* - p< 0,05 - при сравнении группы до и после комплексного лечения АИО

Из таблицы 2 видно, что медианы уровней ТВIAb на момент первичного осмотра в группах с незначительной и умеренной офтальмопатией являются позитивными и составляют 1,96 Е/л и 2,12 Е/л соответственно, что достоверно выше (p<0,05) по

сравнению с контрольной группой. В группе с тяжелой офтальмопатией на момент первичного осмотра медиана уровней ТВІАб несколько ниже, чем в группах с незначительной и умеренной офтальмопатией и находится в пределах пограничных значений, составляет 1,365 Е/л, что достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. В тоже время отмечено снижение медианы уровней ТВІАб в трех группах через 6 месяцев после комплексного лечения АИО. При сравнении групп между собой не было отмечено достоверных различий в уровнях ТВІАб, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между уровнями ТВІАб и степенью выраженности АИО.

Резюмируя изложенное выше, можно сделать выводы:

1. Степень выраженности аутоиммунной офтальмопатии не зависит от степени нарушения тиреоидной функции.

2. Не выявлена зависимость между уровнями ТВІАб и степенью выраженности аутоиммунной офтальмопатии.

3. Уровни ТВІАб через 6 месяцев после комплексного лечения АИО достоверно снизились в группе пациентов с умеренной офтальмопатией, что свидетельствует о позитивной динамике процессов аутоагрессии. В группе пациентов с незначительной и выраженной офтальмопатией наблюдалась тенденция к их снижению.

4. Уровень ТВІАб не может быть использован для мониторинга лечения пациентов с активной офтальмопатией.

1. Аутоиммунный тиреоидит: Схемы лечения и иммунореабилитации: Метод. рекомендации / МЗ РБ; НИКИ РМ и Э; Бел ГИУВ; Сост. Л.И.Данилова.- Минск, 1997.-36с.

2. Пинкера А. Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике / А. Пинкера, М. Мариньо, Э.Фиорэ // Thyroid International.-2003.-№3.-С.3-11.

3. Родионова Т.И. Патогенез, диагностика и лечение эндокринной офтальмопатии. // Проблемы эндокринологии.-1997г.- № 6.-С.46-50.

4. Роль антител к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и прогнозе течения диффузного токсического зоба и эндокринной офтальмопатии/ Г.А.Герасимов, Н.А. Петунина, Т.Л. Павлова, Л.В. Трухина // Проблемы эндокринологии.-2001.-Т 47, № 4.-С. 38-40.

5. Современные аспекты исследования патогенеза тиреоидной офтальмопатии / И.В. Крюкова, Ю.М. Кеда, Н.В. Латкина и др. // Альманах клинической медицины.- Москва.-1999.-Т.2.-С.327-331.

6. Уитман Э. Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса // Thyroid International.-2003.-№2.-С.3-15.

7. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy / M.N. Gerding, J.W.C. van der Meer, M. Broenink et al // Clinical Endocrinology.-2000.-Vol. 52, №3.-P. 267-271.

8. Bahn R.S. TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy // J Endocrinol Invest.- 2004.- Vol. 27, №3. - P. 216-220.

9. Relationship of eye muscle antibodies with HLA phenotypes and thyroid-stimulating immunoglobulins in endocrine orbitopathy / G. Kahaly, R. Moncayo, C. Stover, J. Beyer // Res. Exp. Med.-1991.- Vol. 191, №2.- P.137-144.

10. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients / I.M.M.J.Wakelkamp, O.Bakker, L.Baldeschi et al // Clin.Endocrinology.-2003.-Vol.58, №3.-P.280-287.
11. TSH-receptor in endocrine autoimmunity / E. Otto, G. Forster, K. Kuhlemann et al // Clin. Exp. Rheumatol.-1996.- Vol.14, suppl.15.- P.77-84.
12. Weetman A.P. Pathogenesis overview // 7th International Symposium on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6-8 February 2003. - Pisa, 2003.-P.9-10.
13. Weetman A.P. Update thyroid-associated ophthalmopathy // Autoimmunity.-1992.- Vol. 12, №3. - P.215-222.