

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.379-008.64-008.9

**К ВОПРОСУ О РОЛИ АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ
ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ**

*В.Г. Лихванцева¹, Н.Ю. Свириденко², Е.А. Руденко¹,
О.А. Гонтюрова¹, В.А. Выгодин³*

Центральная больница РАН¹, г. Москва
ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий², г. Москва
ФГУ ГНЦ профилактической медицины Федерального агентства
по высокотехнологичной медицинской помощи³, г. Москва

Авторы изучали роль антител к тиреопероксидазе при эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса. Показано, что присутствие АТ к ТПО у серопозитивных больных с аутоиммунной патологией щитовидной железы тесно коррелирует с повышением ранга тяжести и активности (амплитуды) аутоиммунного воспаления в орбите. Выявленные факты позволили авторам причислить АТ к ТПО к факторам риска повышения тяжести и активности эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса

Ключевые слова: тиреопероксидаза, антитела, эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – это аутоиммунное заболевание орбиты, ассоциированное с аутоиммунной патологией щитовидной железы (ЩЖ), в частности с болезнью Грейвса (БГ) [1-3]. В литературе активно дискутируется вопрос, что является основным антигеном (АГ), запускающим аутоиммунную реакцию в орбите. Согласно одной из гипотез, ЩЖ и ткани орбиты имеют одинаковые АГ, и аутоиммунные реакции в ЩЖ, сопровождающиеся выработкой антител (АТ) к рецепторным и тиреоидным АГ, могут перекрестно реагировать с тканями орбиты, запуская там аутоиммунное воспаление [4-11]. Одним из кандидатов на роль АГ-мишени признан рТТГ [4]. АТ к рТТГ обнаруживаются практически у 100% пациентов с ЭОП и БГ [9]. Установлено, что титр этих АТ у больных с ЭОП достоверно выше аналогичного показателя у больных с БГ без ЭОП. В фибробластах орбиты при ЭОП обнаружена мРНК, кодирующая внеклеточную часть рТТГ [8, 11].

Известно, что спектр АТ при аутоиммунной патологии ЩЖ не ограничивается только АТ к рТТГ. От 50 до 70% больных БГ имеют АТ к тиреоглобулинам (ТГ), которые не фиксируют комплемент и не обладают цитотоксической активностью, и примерно 50-80% пациентов с БГ являются носителями АТ к тиреопероксидазе (АТ к ТПО). Эти АТ фиксируют комплемент и обладают цитотоксической активностью. Они также тесно коррелируют с гистологической картиной и степенью лимфоидной инфильтрации ЩЖ при БГ. Между тем, принято мнение о том, что определение АТ к ТГ и ТПО при БГ и ЭОП не имеет диагностической, прогностической, а, следовательно, и практической значимости.

Цель работы: изучить роль АТ к ТПО в патогенезе эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса.

Материал и методы

Наблюдали 41 пациентов (82 орбиты) с БГ получавших на протяжении 1

года медикаментозное лечение, а затем направленных на лечение радиоактивным ¹³¹йодом (РЙТ). Мониторинг осуществляли на протяжении двух лет 1-го года каждые 3 месяца, а затем через 3, 6 и 12 месяцев после РЙТ.

Болезнь Грейвса диагностировали на основании клинического симптомокомплекса, данных ультразвуковой (УЗ) диагностики и лабораторных показателей. Определяли тяжесть и степень компенсации тиреотоксикоза.

Определяли уровни тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), свободного тироксина (свТ₄), свободного трийодтиронина (свТ₃), а также уровень АТ к ТПО. Границы нормы для базального уровня ТТГ составляли: 0,25 – 3,5 мЕд/л, свТ₄ 9,0-20,0 пмоль/л, свТ₃ 4,26-8,1 пмоль/л, референтные границы нормы для АТ к ТПО: ≤ 35 МЕ/мл.

УЗ-исследование ЦЖ проводили датчиком с переменной частотой 7,5-10 МГц. Использовали стандартный набор программ для поверхностных тканей, а также режим доплеровского сканирования.

ЭОП верифицировали в соответствии с международными стандартами диагностики (протокол EUGOGO). Стандарт включал: сбор жалоб, анамнестических данных, клинико-инструментальную оценку 42 параметров органа зрения исходно и в динамике на каждом визите (визометрия с максимальной коррекцией аметропии; тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия в условиях максимального мидриаза, экзофтальмометрия и др.). Глазодвигательные нарушения выявляли, анализируя подвижность глазного яблока по 9 направлениям, включая конвергенцию. Оценивали репозицию глаза в орбите, ширину глазных щелей и лагофтальм (в мм). Наличие диплопии оценивали по шкале Гормана [4, 7].

Определяли основные характеристики ЭОП: тяжесть и активность. Активность ЭОП оценивалась по шкале клинической активности CAS [Mourits MP et al., 1997]. CAS ≥ 3 указывал на активную стадию ЭОП. Тяжесть ЭОП оценивали по

классификации NOSPECS, выделяя легкую, среднюю и тяжелую степень заболевания [7]. ЭОП присваивали градацию тяжелой степени в случае, если имела место: оптическая нейропатия (ОН), независимо от степени экзофтальма и/или нарушения структурной целостности роговицы (эрозия, язва), а также эрозия или язва роговицы, независимо от величины экзофтальма и ОН. Среднюю степень тяжести – если имелся один или более из следующих признаков: умеренно выраженные изменения мягких тканей орбиты на МСКТ, данные экзофтальмометрии 21-23 мм, наличие непостоянной или постоянной диплопии, но отсутствие оптической нейропатии. Легкую степень тяжести – если имелся один или более из следующих признаков: незначительное изменение мягких тканей орбиты на МСКТ, данные экзофтальмометрии не более 20 мм, полное отсутствие диплопии или непостоянная диплопия.

Для верификации субклинических форм и визуализации тканей орбиты использовали объемно-динамическую мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Каждую орбиту оценивали в 3-х проекциях: аксиальной, коронарной, сагиттальной.

Поскольку у одного и того же пациента, глаза имели разную степень выраженности клинических симптомов ЭОП, обработка результатов исследования проводилась отдельно для каждого глаза (CAS, NOSPECS) и каждой орбиты (МСКТ). Контрольной группой МСКТ служили 10 пациентов (20 глаз и орбит), аналогичного возрастного диапазона (26-67 лет, 3 мужчин и 7 женщин) без симптомов ЭОП и патологии ЦЖ.

Компьютерный статистический анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, включая корреляционный анализ и анализ таблиц сопряженности, а также различные типы межгруппового сравнения распределений изучаемых показателей.

Результаты и их обсуждение

По результатам иммунохемилюминесцентного анализа АТ к ТПО все пациенты были разделены на 2 группы. I группу составили 18 пациентов (36 глаз), у которых АТ к ТПО в крови отсутствовали (АТ-негативные лица, 15 женщин – 83,3%, 3 мужчин – 16,7%). II группа была представлена 23 пациентами (46 глаз), у которых определялись в крови АТ к ТПО (АТ-позитивные лица, 21 женщина – 91,3%, 2 мужчин – 8,7%).

Для изучения роли циркулирующих сывороточных АТ к ТПО пациенты обеих групп сравнивались по основным клиническим характеристикам ЭОП (тяжести и активности). Корректность сопоставления проверялась статистически. Анализируемые группы были вполне сопоставимы по количеству включенных пациентов, примерно одинаково распределялись по полу и возрастному составу. В обеих группах преобладали женщины (83,3% и 91,3%, соответственно, $p=0,44441$). Возрастной диапазон в обеих группах варьировался от 21 до 61 лет, средне-групповой показатель $M_{cp} = 43,22 \pm 1,77$ в I группе и $M_{cp} = 41,44 \pm 1,78$ во II группе, $p=0,4850$.

Вместе с тем, анализ частоты выявления в группах сопоставления такого важного фактора риска развития ЭОП и БГ одно-

временно, как курение, показал, что достоверно чаще АТ к ТПО обнаруживаются среди курящих. Так, в I группе пациенты встречались в 22,2%, тогда как во II группе – в 52,2% ($p=0,005102$). Установленный факт позволял считать, что курящие пациенты находятся в «зоне риска по выработке АТ к ТПО».

Достоверно чаще во II группе выявлялись также лица с отягощенным аллергоанамнезом (30,4% против 11,1% в I группе, $p=0,0309$). Наряду с этим, в I группе, напротив, чаще выявляли сахарный диабет (16,7% против 4% во II группе, $p=0,06220$).

При сравнении в группах частоты распределения активности ЭОП, оцененной по шкале CAS (CAS <3 – неактивная стадия; CAS ≥3 – активная стадия: CAS=3-4 – слабоактивная, CAS=5-7 – высокоактивная), были получены следующие данные.

На первичном приеме частота активных форм ЭОП среди пациентов I группы составляла 36,1% (13 глаз), тогда как у пациентов II группы аналогичные показатели достигали 71,7% (33 глаза), достоверно превышая значения I группы ($p<0,01$) (рис. 1).

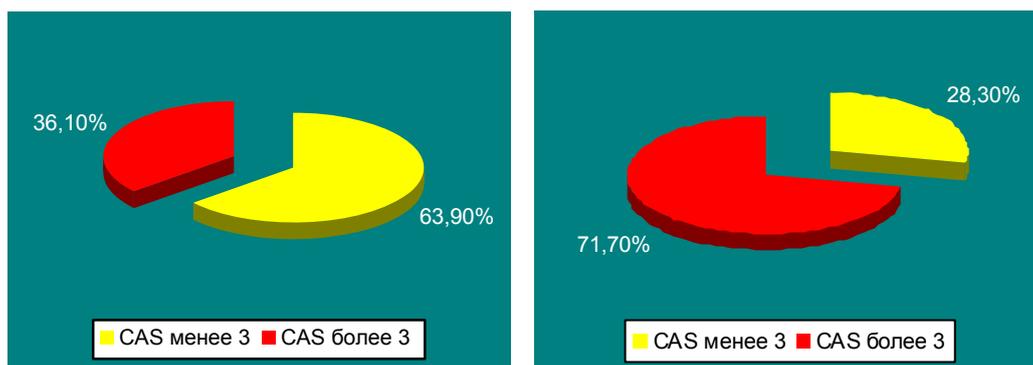


Рис. 1. Частота распределения активности ЭОП на первичном осмотре среди пациентов I и II группы

Детальный анализ внутригруппового распределения активности по баллам среди пациентов I группы показал: CAS <3 встречался в 63,9% (23 глаза), CAS=3-4 – в 36,1% (13 глаз), CAS=5-7 – 0%. Во II группе активность процесса в орбитах была значительно выше: CAS <3 – 28,3% (13 глаз, $p=0,00152$), CAS=3-4 – 43,4% (20 глаз, $p=0,4982$, $p>0,5$), CAS=5-7 – 28,3% (13 глаз, $p<0,001$) (рис. 2).

Радиойодтерапия ЩЖ у пациентов с БГ приводила к клинически значимому снижению активности ЭОП как в I, так и во II группе. Вместе с тем, скорость регрессии воспаления в группах существенно различалась. Так, при осмотре через 6 месяцев пациентов I группы частота неактивных форм составила 38,8% (7 пациентов, 14 глаз), субклинических – 61,2%, а активных – 0%. Во II группе частота ак-

тивных форм обнаружена в 30% (10 пациентов, 20 глаз), а субклинических – в 70% ($p<0,01$ и $p<0,01$, соответственно).

Через 12 месяцев все пациенты I группы (6 пациентов, 12 глаз) уже на протяжении 6 месяцев находились в неактивной форме, в то время как во II группе (10 пациентов, 20 глаз) в 10% случаев имела место активность процесса ($p=0,00892$, $p<0,1$) (рис. 3).

В таблице 1 представлена динамика средне-интегрального внутригруппового индекса активности ЭОП (в баллах). Результаты свидетельствуют, что у серопозитивных пациентов имеет место достоверно более выраженное и достоверно более продолжительное воспаление в орбите.

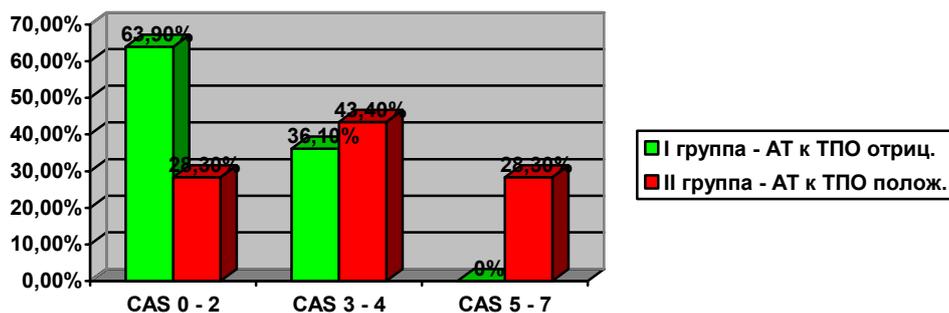


Рис. 2. Частота распределение показателей активности ЭОП на первичном осмотре у пациентов I и II группы

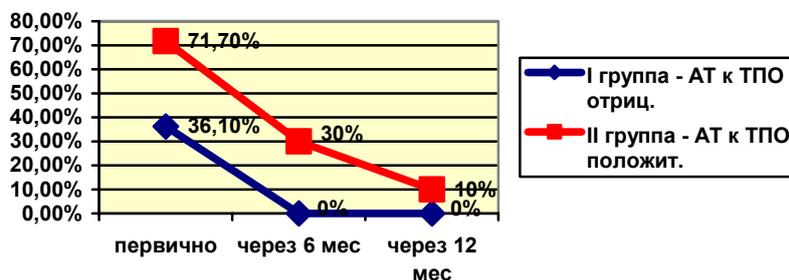


Рис. 3. Динамика выявления активных форм ЭОП (CAS ≥ 3) у пациентов I и II групп

Таблица 1

Динамика активности ЭОП (средне-интегральный внутригрупповой показатель) у пациентов I и II группы

Срок наблюдения	I группа M _{ср} =M±m	II группа M _{ср} =M±m	Степень достоверности Различий
Исходно	1,861±0,211	3,413±0,256	p<0,001
Через 6 мес	0,71±0,19	1,8±0,25	p<0,01
Через 12 мес	0,5±0,151	1±0,324	p>0,1 (н/д)

При сравнении у пациентов I и II групп тяжести ЭОП, оцененной по классификации NOSPECS (легкая, средне-тяжелая и тяжелая форма), были получены следующие данные.

На первичном приеме у пациентов I группы частота обнаружения легких форм ЭОП составляла 13,9% (5 глаз), средне-тяжелых – 75% (27 глаз), тяжелых форм – 11,1% (4 глаза); средний интегральный внутригрупповой показатель тяжести ЭОП был: M_{ср}=0,97±0,08. Во II группе легкие формы ЭОП отсутствовали (0%, p=0,0095), средне-тяжелые встречались в 71,7% (33 глаза), а тяжелые – в 28,3% (13 глаз; p=0,05). Средний интегральный показатель тяжести ЭОП достоверно (p<0,01) превышал аналогичный показатель I группы: M_{ср}=1,28±0,07.

Статистически и клинически значимые различия выявлены при сопоставлении внутригруппового интегрального показателя тяжести вовлечения мягких тканей орбиты (шкала 2 NOSPECS): в I группе он составил M_{ср}=1,19±0,11 против M_{ср}=1,63±0,11 во II группе (p=0,006).

В два раза чаще выявляли признаки дистиреоидной оптической нейропатии среди серопозитивных пациентов с АТ к ТПО по сравнению с серонегативными лицами. Для сравнения: частота обнаружения ДОН в I группе составила 11,1% против 26,0% во II группе (p=0,082).

Сопоставление средне-интегрального показателя тяжести в анализируемых группах также выявило достоверные различия на первом визите к офтальмологу (табл.2). Он оказался достоверно выше у серопозитивных пациен-

тов с ЭОП (M_{ср}=1,28±0,07 против M_{ср}=0,97±0,08, p=0,0046).

На фоне проводимого лечения ШЖ у пациентов обеих групп отмечали снижение градации тяжести ЭОП. При повторных осмотрах через 6 месяцев средне-интегральный показатель тяжести ЭОП у пациентов I группы уже составлял M_{ср}=0,86±0,10, а через 12 месяцев – M_{ср}=0,83±0,11. Аналогичные показатели II группы составили: M_{ср}=0,95±0,14 и 0,65±0,17, соответственно (p=0,363, н/д).

Выводы

I. Доказана прямая корреляционная связь между выработкой АТ к ТПО и амплитудой воспаления (активностью заболевания) в орбите при ЭОП: у серопозитивных пациентов с БГ активность ЭОП достоверно выше, чем у серонегативных лиц. У пациентов с циркулирующими в крови АТ к ТПО регрессия активности ЭОП с переходом в неактивную фазу происходит значительно медленнее, чем у серонегативных пациентов с БГ.

Представленные данные, свидетельствуют о том, что продукция АТ к ТПО является фактором риска, способствующего увеличению амплитуды и продолжительности аутоиммунного воспаления в орбите при ЭОП. При этом риск развития (**RR**) средне-активных и высокоактивных форм ЭОП у пациента – носителя АТ к ТПО достигает 1,99, доверительный интервал – (**95% ДИ**) – 1,24-3,18, а достоверность развития этого события: p=0,0015.

II. Выявлена положительная корреляционная связь между АТ к ТПО и тяже-

стью ЭОП: достоверно чаще тяжелые формы ЭОП развиваются среди серопозитивных пациентов с БГ по сравнению с серонегативными лицами; среднеинтегральный показатель тяжести ЭОП у пациентов-носителей АТ к ТПО достоверно выше аналогичного показателя серонегативных пациентов.

Установленные факты позволяют считать АТ к ТПО – фактором риска, способствующего повышению ранга тяжести аутоиммунного воспаления в орбите при ЭОП. При этом относительный риск развития (**RR**) тяжелых форм ЭОП у пациента – носителя АТ к ТПО достигает 2,54, доверительный интервал составляет (**95% ДИ**) – 0,90-7,14, а достоверность развития этого события $p=0,05$.

Клинические проявления ЭОП у пациентов с болезнью Грейвса являются показанием для исследования АТ к ТПО.

Литература

1. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса / Н.Ю. Свириденко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2011 – В печати.
2. Табеева К.И. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии после хирургического лечения болезни Грейвса: автореф. дис. канд. мед. наук / К.И. Табеева. – М., 2010.
3. Шеремета М.С. Эндокринная офтальмопатия: диагностика, особенности течения после радиойодтерапии болезни Грейвса: автореф. дис. канд. мед. наук / М.С. Шеремета. – М., 2011.
4. Bahn Rebecca S. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: the role of orbital thyroid-stimulating hormone receptor expression / S. Bahn Rebecca // Current Opinion in Endocrinology & Diabetes. – 2003. – Vol. 10, Is.5. – P. 353-356.
5. Thyrotropin Receptor Autoantibodies Are Independent Risk Factors for Graves' Ophthalmopathy and Help to Predict Severity and Outcome of the Disease / A.K. Eckstein [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P.3464-3470.
6. Thyroid autoantibody profiles in ophthalmic dominant and thyroid dominant Graves' disease differ and suggest ophthalmopathy is a multiantigenic disease / S.Y. Goh [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2004. – Vol. 60, №5. – P. 600-607.
7. Graves orbitopathy / eds.: W.M. Wiersinga, G.J. Kahaly. – Basel: KARGER, 2007. – 260 p.
8. Khoo T.K. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies / T.K. Khoo, R.S. Bahn // Thyroid. – 2007. – Vol. 17, №10. – P. 1013-1008.
9. Clinical consequences of activating germline mutations of TSH receptor, the concept of toxic hyperplasia / J. Leclere [et al.] // Horm Res. – 1997. – Vol. 47, №4-6. – P. 158-162.
10. Changes in serum TSH-receptor antibody values in patients with Graves' Disease after total or subtotal thyroidectomy / Y. Takamura [et al.] // Endocrinol Journ. – 2003. – Vol. 50, №5. – P. 595-601.
11. Serum Antibodies Reactive with Eye Muscle Antigens and the TSH Receptor in a Euthyroid Subject Who Developed Ophthalmopathy and Graves' Hyperthyroidism / J. Wall [et al.] // Thyroid. – 1996. – Vol. 6, №4. – P. 353-358.

**THE ROLE OF ANTIBODIES TO TIREOPEROKSIDAZE
WHEN AUTOIMMUNE ORBITOPATHY**

*V.G. Lihvantseva, N.Y. Sviridenko, E.A. Rudenko,
O. Gontyurova, V.A. Vygodin*

The authors studied the role of antibodies to tireoperoksidaze when autoimmune orbitopathy in patients with Graves disease. It is shown that the presence at the TPO from HIV-positive patients with autoimmune thyroid closely correlates with higher rank the severity and intensity (amplitude) autoimmune inflammation in orbit. Findings allowed authors to ascribe the AL to SLIP risk factors increase the severity and activity of autoimmune orbitopathy in patients with Graves disease.

Key words: thyroid peroxidase, antibodies, endocrine ophthalmopathy, Graves' disease.

Вера Геннадьевна Лихванцева – заведующая отделением офтальмологии ЦКБ РАН.
117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1а.
E-mail: likhvantseva-4@yandex.ru.

Владимир Анатольевич Выгодин – заведующий отделом современных методов статистики ФГУ НЦ Профилактической медицины.
E-mail: vladimirvygodin@rambler.ru.

Наталья Юрьевна Свириденко- д.м.н, старший научный сотрудник ЭНЦ, г Москва.
E-mail: natsvir@nm.ru.

Руденко Евгения Александровна – офтальмологическое отделение ЦКБ РАН.
E-mail: rudenko.evgenija@ya.ru.
Моб.: 89206342447.

Гонтюрова Ольга Александровна – офтальмологическое отделение ЦКБ РАН.
E-mail: gontyureva-olga@yandex.ru.