

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.441-06:617.7
DOI:10.23888/PAVLOVJ20172270-278

НОСИТЕЛЬСТВО ТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

*В.Г. Лихванцева¹, М.С. Афанасьев², Е.А. Руденко¹, С.С. Афанасьев³,
Е.В. Коростелева⁴, С.В. Буданова¹, В.А. Выгодин⁵*

ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России,

Волоколамское шоссе, 91, 125371, г. Москва, Российская Федерация (1)

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации,

ул. Трубецкая, 8/2, 119991, г. Москва, Российская Федерация (2)

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,

ул. адмирала Макарова, 10, 125212, г. Москва, Российская Федерация (3)

ГБУ РО «Клиническая больница им. Н.А.Семашко»,

ул. Семашко, 3, 390005, г. Рязань, Российская Федерация (4)

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России,

Петроверигский пер., 10/3, 101990, г. Москва, Российская Федерация (5)

Проведен анализ влияния носительства тиреоидных аутоантител (к рецептору тиреотропного гормона, к тиреоглобулину, к тиреопероксидазе) на клиническое течение эндокринной офтальмопатии (ЭОП), развившейся на фоне диффузного токсического зоба, у 139 больных. Изучалась роль моносеропозитивности по тиреоидным аутоантителам и их комбинаторики. Была доказана прямая связь между носительством анализируемых тиреоидных антител и клиническим течением ЭОП. Показано, что серопозитивность по антителам к тиреопероксидазе и антителам к тиреоглобулину является не менее важным фактором риска развития ЭОП у больных диффузным токсическим зобом, чем наличие антител к рецептору тиреотропного гормона, а мультисеропозитивность ассоциируется с более частым развитием активных форм ЭОП и более высокой амплитудой воспаления орбиты. Таким образом, серологические показатели и спектр тиреоидных антител отражают глубину системных нарушений аутоиммунитета, ассоциируются с повышением риска развития локального аутоиммунного воспаления в орбите и могут служить прогностическими маркерами риска развития высокоактивных и тяжелых форм ЭОП.

Ключевые слова: *эндокринная офтальмопатия, фактор риска, прогрессирование эндокринной офтальмопатии, тиреоидные антитела.*

CARRIAGE OF THYROID ANTIBODIES AS A RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

V.G. Likhvantseva¹, M.S. Afanasyev², E.A. Rudenko², C.C. Afanasyev³
E.V. Korosteleva⁴, S.V. Budanova¹, V.A. Vygodin⁵

Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency
of Russia, Volokolamsk Highway, 91, 125371, Moscow, Russian Federation (1)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

Trubetskaya str., 8, p. 2, 119991, Moscow, Russian Federation (2)

Moscow Scientific Research Institute of epidemiology and Microbiology
named after G. N. Gabricheskij of the Federal service on protection of consumers rights
and human wellbeing, Admiral Makarov str., 10,

125212, Moscow, Russian Federation (3)

N.I. Semashko Clinical Hospital,

Semashko str., 3, 390005, Ryazan, Russian Federation (4)

State scientific-research center of preventive medicine of the Ministry of health of Russia,
Petroverigsky Lane, 10, p. 3, 101990, Moscow, Russian Federation (5)

The influence of the carrier of thyroid autoantibodies (to thyroid-stimulating hormone receptor, to thyroglobulin, to thyroid peroxidase) on the clinical course of endocrine ophthalmopathy (EOP), developed on the background of diffuse toxic goiter (139 patients). We studied the role of carrier of monoantibodies and their combinations. It has been proven a direct link between the presence of the analyzed thyroid autoantibodies and the clinical course of EOP. It is shown that the presence of antibodies to thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies is not a lesser important risk factor for the development of EOP in patients with diffuse toxic goiter than the presence of antibodies to the receptor for thyroid-stimulating hormone, and the multiple carriers is associated with more frequent development of active forms of EOP and higher amplitude of inflammation of the orbit. Thus, serological indices and spectrum of thyroid antibodies revealed the depth of systemic disorders of autoimmunity, associated with an increased risk of the development of local autoimmune inflammation in the orbit and can serve as prognostic risk markers of development of highly active and severe forms of EOP.

Keywords: *endocrine ophthalmopathy, risk factor, endocrine ophthalmopathy progression, thyroid antibodies.*

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – прогрессирующее аутоиммунное заболевание (АИЗ) мягких тканей орбиты и глаза, в основе которого лежит иммуномедиаторное воспаление экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки [1, 2]. ЭОП ассоциируется с АИЗ щитовидной железы: диффузным токсическим зобом (ДТЗ, около 80% от всех случаев АИЗ щитовидной железы) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ, около 10% случаев) [3]. В алгоритм лабораторной диагностики любого АИЗ входит оценка аутоантител (АТ) к органоспецифическим антигенам (АГ). ЭОП одни

эксперты считают экстратиреоидным проявлением (следствием, осложнением) АИЗ щитовидной железы, другие – самостоятельным АИЗ со своим набором АТ и мишеней аутоиммунной агрессии [4].

Известно, что в патогенезе ДТЗ ключевую роль играют АТ к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) [5-7], которые, как правило, отсутствуют при АИТ. В доступной современной литературе в прогнозе АИЗ щитовидной железы рекомендуют использовать серологические показатели уровня АТ к рецептору ТТГ (pТТГ), игнорируя факт носительства АТ к тиреоидной

пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) [8]. В связи с отсутствием единого взгляда на патогенез и триггерные механизмы ЭОП, что негативно сказывается на разработке патогенетически ориентированных методов лечения, представляется необходимым углубленное изучение клинико-иммунологических аспектов заболевания.

Цель исследования

Изучение роли носительства тиреоидных АТ к рТТГ, АТ к ТГ и АТ к ТПО в прогнозировании риска развития и клинического течения ЭОП.

Материалы и методы

В исследование было включено 139 больных (278 орбит) с впервые выявленной ЭОП, развившейся на фоне ДТЗ. 80,6% исследуемой выборки составили женщины, средний возраст женщин $40,86 \pm 1,14$ года, мужчин – $43,81 \pm 1,73$ года. Все пациенты находились под наблюдением офтальмолога и эндокринолога. Продолжительность наблюдения – 1 год, осмотр и лабораторные исследования проводили каждые 6 месяцев. ДТЗ диагностировали эндокринологи исходя из данных анамнеза, осмотра, лабораторных (свободный тироксин (св. T_4), свободный трийодтиронин (св. T_3), тиреотропный гормон (ТТГ), серологические показатели: АТ к рТТГ, АТ к ТПО, АТ к ТГ) и инструментальных методов диагностики (ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы).

ЭОП (код по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра – Н06.2) диагностировали по алгоритму «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЭОП при аутоиммунной патологии щитовидной железы» (утверждены Российской ассоциацией эндокринологов и Межрегиональной общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов» 25-28 мая 2014 г.).

В качестве основных клинических характеристик заболевания принимали тяжесть и активность. Тяжесть ЭОП верифицировали по классификации NOSPECS (Протокол Европейской группы исследователей орбитопатии Грейвса – EUGOGO), выделяя легкую, умеренно-тяжелую и тяжелую форму. Активность оценивали по шкале CAS (Clinical Ac-

tivity Score) в баллах, выделяя активную (CAS<3) и неактивную (CAS \geq 3) форму.

Все пациенты были разделены по носительству АТ на две основные группы: серонегативные и серопозитивные. Серонегативными считали больных, у которых показатели АТ укладывались в коридор нормы, серопозитивными – выше нормы. Референтные границы нормы составляли для: АТ к рТТГ: до 1 Ед/л – отрицательный результат, 1-1,5 Ед/л – серая зона, более 1,5 Ед/л – положительный результат; для АТ к ТПО: ≤ 35 МЕ/мл; для АТ к ТГ: ≤ 40 МЕ/мл.

Статистический анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, включая корреляционный анализ и анализ таблиц сопряженности, а также различные типы межгруппового сравнения распределений изучаемых показателей. Для «количественных» показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. Для подобных показателей оценивали также значения отрезных точек распределения (1, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 и 99%), что позволило определять, в частности, медиану, моду, размах и интерквартильное расстояние. Для дихотомических показателей, измеряемых по номинальной шкале «наличие/отсутствие» и для «порядковых» показателей, измеряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя соответственно. При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной и относительной шкалам, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим, специально адаптированным формулам, учитывающим размеры подгрупп больных и соотношение дисперсий показателя в указанных подгруппах. В случае показателей, измеренных по номинальной шкале, достоверность различий частоты выявления показателя в сравниваемых подгруппах оценивали по t-критерию Стьюдента с помощью фи-преобразования

Фишера для соответствующих частот. Для оценки характера и силы связи между показателями рассчитывали коэффициенты линейной корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена, а также коэффициенты корреляции tau-b Кендалла и V-коэффициенты сопряженности Крамера.

Результаты и их обсуждение

В исследуемой выборке ЭОП, развившейся на фоне ДТЗ, неактивная форма (0-2 балла) заболевания наблюдалась у 43% пациентов, 40% больных имели малоактивную (3-4 балла) и 17% – высокоактивную (≥ 5 баллов) ЭОП. При распределении больных по тяжести заболевания ранг легкой степени тяжести присвоен в 22,3% случаях, умеренно-тяжелый – в 57,2% и тяжелый – в 20,5%. Детальное распределение пациентов по группам представлено в таблицах 1 и 2.

Было установлено, что носители АТ имеют более высокие средне-групповые показатели активности в баллах по шкале САС, чем серонегативные больные ЭОП.

Межгрупповые различия выявлены между больными-носителями разных АТ. Максимальные средне-групповые показатели балльной оценки амплитуды воспаления оказались в группе носителей антител к ТГ, причем они были статистически значимо выше, чем аналогичные показатели в группе носителей АТ к рТТГ. Чаще активные формы ЭОП развивались среди носителей АТ к ТГ по сравнению с носителями АТ к рТТГ: 82,5% против 64,5% ($p=0,00014$, $p<0,001$). При этом, частота развития высокоактивных форм, напротив, была в 4 раза выше в группе носителей АТ к рТТГ, чем в группе носителей АТ к ТГ (41,2% против 10,0%).

Аналогично, статистически значимо чаще и с большей амплитудой воспаления активные формы ЭОП развивались у серопозитивных по АТ к ТПО лиц, чем у носителей АТ к рТТГ (78,7% против 64,5%, $p=0,00832$, $p<0,01$). Несмотря на то, что высокоактивные формы развивались примерно в одинаковой пропорции, воспаление орбиты у носителей АТ к ТПО и у носителей АТ к ТГ было выше, чем у носителей АТ к рТТГ (табл. 1 и 2, $p<0,001$). Еще более высокие частота и показатели активности были зарегистрированы среди носителей одновременно двух типов АТ: АТ к рТТГ в

сочетании с АТ к ТПО и/или АТ к рТТГ в сочетании с АТ к ТГ, – по сравнению с больными-носителями только АТ к рТТГ. В частности, среди лиц-носителей одновременно двух типов тиреоидных АТ (к рТТГ в сочетании с АТ к ТПО или АТ к рТТГ в сочетании с АТ к ТГ) в 4,4-4,9 раза чаще развивались активные формы ЭОП, чем среди серонегативных лиц по этим АТ. При этом, статистически значимого различия частоты высокоактивных форм в сравниваемых группах ЭОП выявлено не было.

При синхронном носительстве АТ к ТГ и АТ к ТПО больными ЭОП в 3,9 раза чаще развивались активные формы. При этом, выявлялись статистически значимые различия в частоте развития высокоактивных форм (21 случай из 70 против 4 случаев из 36, или 30,0% против 11,1%, $p<0,05$). Аналогичная закономерность прослеживалась при оценке средне-групповых показателей тяжести. Выявлена выраженная тенденция к повышению пропорции тяжелых форм среди носителей одновременно двух типов АТ: АТ к рТТГ в сочетании с АТ к ТПО ($p=0,09961$, $p<0,1$) и/или АТ к рТТГ в сочетании с АТ к ТГ ($p=0,10864$) и АТ к ТГ в сочетании с АТ к ТПО ($p=0,05996$, $p<0,1$) по сравнению с больными-носителями только АТ к рТТГ.

Для уточнения роли носительства различных тиреоидных АТ в пусковых механизмах развития ЭОП мы рассчитали 95% доверительный интервал (ДИ) с отношением шансов риска развития активной ЭОП среди лиц-носителей АТ и серонегативных лиц с ДТЗ (табл. 3).

Оказалось, что риск развития активных форм ЭОП возрастает в 1,5 раза в случае носительства АТ к ТГ и в 1,6 раза – в случае носительства АТ к ТПО, в 2,3 раза – в случае носительства АТ к рТТГ.

По мере увеличения анамнеза АИЗ щитовидной железы повышается серологический уровень и расширяется спектр тиреоидных АТ. Мы предположили, что комбинаторика АТ могла отягощать клиническое течение второго АИЗ – ЭОП. В связи с этим, нами был проанализирован риск развития активных, а также высокоактивных форм ЭОП при носительстве разных комбинаций тиреоидных АТ (табл. 4, 5).

Таблица 1

Распределение показателей активности в группах в зависимости от факта носительства АТ

| Вид носительства АТ | Частота активных форм ЭОП | Показатель CAS, баллы | Вид носительства АТ | Частота активных форм ЭОП | Показатель CAS, баллы |
|-------------------------------------|---|-----------------------|---------------------------------------|--|-----------------------|
| АТ к рТТГ «+» (n=200) | 64,5% ^{##} активные, из них 25,6% высоко активные | 3,06±0,12 | АТ к рТТГ «->» (n=60) | 28,3% активная форма, из них 41,2% высоко активные | 1,92±0,21 |
| АТ к ТПО «+» (n=108) | 78,7% ^{*,##} активные, из них 27,06% высоко активные | 3,45±0,13* | АТ к ТПО «->» (n=50) | 48,0% активная форма, из них 16,7% высоко активные | 2,44±0,23 |
| АТ к ТГ «+» (n=80) | 82,5% ^{**,##} активные, из них 31,8% высоко активные | 3,64±0,17* | АТ к ТГ «->» (n=72) | 55,6% активная форма, из них 10,0% высоко активные | 2,51±0,17 |
| АТ к рТТГ «+» и АТ к ТПО «+» (n=82) | 86,6% ^{*,##} активные, из них 25,4% высоко активные | 3,62±0,15* | АТ к рТТГ «->» и АТ к ТПО «->» (n=12) | 41,7% активная форма, из них 40,0% высоко активные | 1,92±0,53 |
| АТ к рТТГ «+» и АТ к ТГ «+» (n=64) | 87,5% ^{**,##} активные, из них 28,6% высоко активные | 3,77±0,18* | АТ к рТТГ «->» и АТ к ТГ «->» (n=18) | 38,9% активная форма, из них 28,6% высоко активные | 2,17±0,36 |
| АТ к ТГ «+» и АТ к ТПО «+» (n=70) | 88,6% ^{**,##} активные, из них 33,9% высоко активные | 3,84±0,17* | АТ к ТГ «->» и АТ к ТПО «->» (n=36) | 55,6% активная форма, из них 20,0% высоко активные | 2,26±0,28 |

Примечание: n – число орбит; статистическая значимость различий между видами носительства АТ: * – p<0,01, ** – p<0,001; статистическая значимость различий между группами по носительству АТ: # – p<0,01, ## – p<0,001

Таблица 2

Распределение показателей тяжести в группах в зависимости от факта носительства АТ

| Вид носительства АТ | Ранг тяжести по NOSPECS | | Средне-групповой ранг тяжести | Частота выявления ДОН | Вид носительства АТ | Ранг тяжести по NOSPECS | | Средне-групповой ранг тяжести | Частота выявления ДОН |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------|-------------------------------|-----------------------|
| | лег ^{###} | тяж [#] | | | | лег | тяж | | |
| АТ к рТТГ «+» (n=200) | лег ^{###} | 17,0% | 1,06±0,04 | 20,0% | АТ к рТТГ «->» (n=60) | лег | 43,3% | 0,7±0,09 | 13,3% |
| | сред [#] | 60,5% | | | | сред | 43,3% | | |
| | тяж | 22,5% | | | | тяж | 13,3% | | |
| АТ к ТПО «+» (n=108) | лег | 20,4% | 1,06±0,07 | 25,9% ^{##} | АТ к ТПО «->» (n=50) | лег | 26,0% | 0,82±0,08 | 8,0% |
| | сред | 52,8% | | | | сред | 66,0% | | |
| | тяж ^{##} | 26,8% | | | | тяж | 8,0% | | |
| АТ к ТГ «+» (n=80) | лег | 20,0% | 1,09±0,08 | 27,5% ^{##} | АТ к ТГ «->» (n=72) | лег | 26,4% | 0,85±0,07, | 11,1% |
| | сред | 51,25% | | | | сред | 62,5% | | |
| | тяж ^{##} | 28,75% | | | | тяж | 11,1% | | |
| АТ к рТТГ «+» и АТ к ТПО «+» (n=82) | лег | 17,1% | 1,13±0,08 | 29,3% | АТ к рТТГ «->» и АТ к ТПО «->» (n=12) | лег | 25,0% | 0,92±0,19 | 16,7% |
| | сред | 52,4% | | | | сред | 58,3% | | |
| | тяж | 30,5% | | | | тяж | 16,7% | | |
| АТ к рТТГ «+» и АТ к ТГ «+» (n=64) | лег | 15,6% | 1,17±0,08 | 31,3% | АТ к рТТГ «->» + АТ к ТГ «->» (n=18) | лег | 27,8% | 0,94±0,17 | 22,2% |
| | сред | 51,6% | | | | сред | 50,0% | | |
| | тяж | 32,8% | | | | тяж | 22,2% | | |
| АТ к ТГ «+» и АТ к ТПО «+» (n=70) | лег | 20,0% | 1,13±0,09 | 31,4% [#] | АТ к ТГ «->» + АТ к ТПО «->» (n=36) | лег | 25,0% | 0,86±0,10 | 11,1% |
| | сред | 47,1% | | | | сред | 63,9% | | |
| | тяж ^{##} | 32,9% | | | | тяж | 11,1% | | |

Примечание: n – число орбит; статистическая значимость различий между видами носительства АТ: * – p<0,01, ** – p<0,001; статистическая значимость различий между группами по носительству АТ: # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001, ДОН – дистироидная оптическая нейропатия

Таблица 3

**Риск развития активных форм ЭОП
среди носителей АТ и серонегативных лиц с болезнью Грейвса**

| Риск развития | Границы 95% ДИ | | р |
|------------------|----------------|--------|--------|
| | левая | правая | |
| АТ к ТПО | | | |
| Odds-ratio=4,004 | 1,947 | 8,235 | <0,001 |
| Risk-ratio=1,640 | 1,209 | 2,224 | |
| АТ к ТГ | | | |
| Odds-ratio=3,771 | 1,798 | 7,911 | <0,001 |
| Risk-ratio=1,485 | 1,180 | 1,869 | |
| АТ к рТТГ | | | |
| Odds-ratio=4,596 | 2,443 | 8,645 | <0,001 |
| Risk-ratio=2,276 | 1,503 | 3,449 | |

Таблица 4

**Риск развития высокоактивных форм ЭОП
при одновременном носительстве АТ к ТГ и АТ к ТПО**

| Риск развития | Границы 95% ДИ | | р |
|---------------------------|----------------|--------|-------------------|
| | левая | правая | |
| АТ к ТГ + АТ к ТПО | | | |
| Odds-ratio=3,857 | 1,218 | 12,213 | <0,05, 0,01056 |
| Risk-ratio=3,000 | 1,108 | 8,124 | |

Примечание: р – статистическая значимость различий между серопозитивными по АТ к ТГ и АТ к ТПО и серонегативными лицами

Таблица 5

**Риск развития активных форм ЭОП среди носителей комбинации
тиреоидных АТ по сравнению с серонегативными лицами с болезнью Грейвса**

| Риск развития | Границы 95% ДИ | | р |
|------------------------------|----------------|--------|-----------------------|
| | левая | правая | |
| АТ к р ТТГ + АТ к ТПО | | | |
| Odds-ratio = | 9,036 | 2,434 | р<0,01, р=0,0019 |
| Risk-ratio = | 2,078 | 1,058 | |
| АТ к р ТТГ + АТ к ТГ | | | |
| Odds-ratio = | 11,000 | 3,304 | р<0,001, р=0,00013 |
| Risk-ratio = | 2,250 | 1,252 | |
| АТ к ТГ + АТ к ТПО | | | |
| Odds-ratio = | 6,200 | 2,310 | р<0,001, р=0,00029 |
| Risk-ratio = | 1,594 | 1,176 | |

Примечание: р – статистическая значимость различий между серопозитивными по указанным комбинациям АТ и серонегативными лицами

Было установлено, что среди носителей одновременно двух типов тиреоидных АТ (например, АТ к рТТГ и АТ к ТПО или АТ к рТТГ и АТ к ТГ) риск развития активных форм ЭОП повышается в 2,0-2,3 раза (р<0,01, р <0,001, табл. 5). Синхронное носительство двух типов ти-

реоидных АТ может отягощать иммунный фон и создавать неблагоприятные условия для развития высокоактивных форм ЭОП, в связи с чем этот феномен может быть рассмотрен в качестве иммунологического фактора риска развития высокоактивного воспаления в орбите.

Также мы полагали, что показатели системного иммунитета могут ассоциироваться не только с активностью заболевания, но с его тяжестью. В связи с этим

был проведен риск-анализ по определению 95% ДИ риска повышения ранга тяжести (табл. 6).

Таблица 6

Риск развития совокупности тяжелых и умеренно-тяжелых форм ЭОП среди носителей тиреоидных АТ по сравнению с серонегативными лицами с болезнью Грейвса

| Относительный риск | Границы 95% ДИ | | р | |
|-----------------------------|----------------|--------|-------|-----------------------|
| | левая | правая | | |
| АТ к рТТГ | | | | |
| Odds-ratio = | 3,734 | 1,989 | 7,010 | p<0,001, p=0,00009 |
| Risk-ratio = | 1,465 | 1,164 | 1,843 | |
| АТ к ТПО | | | | |
| Odds-ratio = | 1,373 | 0,626 | 3,016 | н/д, p=0,43590 |
| Risk-ratio = | 1,076 | 0,890 | 1,301 | |
| АТ к ТГ | | | | |
| Odds-ratio = | 1,434 | 0,672 | 3,061 | н/д, p=0,35191 |
| Risk-ratio = | 1,087 | 0,911 | 1,297 | |
| АТ к рТТГ + АТ к ТПО | | | | |
| Odds-ratio = | 1,619 | 0,388 | 6,750 | н/д, p=0,52909 |
| Risk-ratio = | 1,106 | 0,786 | 1,555 | |
| АТ к рТТГ + АТ к ТГ | | | | |
| Odds-ratio = | 1,853 | 0,548 | 6,270 | н/д, p=0,34153 |
| Risk-ratio = | 1,147 | 0,843 | 1,559 | |
| АТ к ТГ + АТ к ТПО | | | | |
| Odds-ratio = | 1,333 | 0,513 | 3,465 | н/д, p=0,56007 |
| Risk-ratio = | 1,067 | 0,854 | 1,332 | |

Примечание: р – статистическая значимость различий между серопозитивными по указанным комбинациям АТ и серонегативными лицами

Установлено, что риск развития тяжелых и умеренно-тяжелых форм заболевания статистически значимо выше среди носителей АТ к рТТГ (в 1,5 раза, p<0,001), что свидетельствует о влиянии на отягощение заболевания данного вида тиреоидных АТ. В то же время оценка частоты развития только тяжелых форм ЭОП среди носителей АТ показала повышение риска при носительстве АТ к ТПО и АТ к ТГ, а также комбинации этих АТ (табл. 7).

В заключение необходимо отметить следующее. Больных ЭОП, как правило, лечит либо офтальмолог, либо эндокринолог, либо их тандем. Зачастую, несмотря на все прилагаемые усилия указанных специалистов заболевание течет «само по себе» – годами не компенсируются тиреоидные функции на фоне медикаментозной терапии, а орбитальное воспаление неуклонно прогрессирует и переходит в тяже-

лую форму. При этом, в качестве критериев оценки эффективности тиреостатической терапии эндокринологи используют уровни гормонов в крови, изредка проверяя серологические показатели АТ к рТТГ, а офтальмологи – экзофтальм, глазодвигательные нарушения и другие клинико-инструментальные показатели.

Между тем, ЭОП – это АИЗ, при котором именно срыв иммунной системы стал триггерным механизмом, приведшим к манифестации клинических проявлений. Недопонимание истинного значения многофакторных показателей, отражающих состояние системного тиреоидного аутоиммунитета, приводит к неудовлетворительному клиническому результату. Представленные в настоящей статье данные наглядно показывают роль аутоиммунного фактора, в частности, системной персистенции в кровотоке трех основных типов

Таблица 7

Риск развития тяжелых форм ЭОП среди серопозитивных лиц по сравнению с серонегативными лицами с болезнью Грейвса

| Риск развития | | Границы 95% ДИ | | р |
|-----------------------------|-------|----------------|--------|----------------------|
| | | левая | правая | |
| АТ к рТТГ | | | | |
| Odds-ratio = | 1,887 | 0,835 | 4,263 | н/д, р=0,10301 |
| Risk-ratio = | 1,688 | 0,843 | 3,380 | |
| АТ к ТПО | | | | |
| Odds-ratio = | 4,222 | 1,396 | 12,769 | р<0,01, р=0,00299 |
| Risk-ratio = | 3,356 | 1,247 | 9,035 | |
| АТ к ТГ | | | | |
| Odds-ratio = | 3,228 | 1,339 | 7,784 | р<0,01, р=0,00607 |
| Risk-ratio = | 2,588 | 1,236 | 5,417 | |
| АТ к рТТГ + АТ к ТПО | | | | |
| Odds-ratio = | 2,193 | 0,447 | 10,747 | н/д, р=0,29015 |
| Risk-ratio = | 1,829 | 0,495 | 6,757 | |
| АТ к рТТГ + АТ к ТГ | | | | |
| Odds-ratio = | 1,709 | 0,501 | 5,834 | н/д, р=0,37479 |
| Risk-ratio = | 1,477 | 0,581 | 3,752 | |
| АТ к ТГ + АТ к ТПО | | | | |
| Odds-ratio = | 3,915 | 1,236 | 12,400 | р<0,01, р=0,00960 |
| Risk-ratio = | 2,957 | 1,107 | 7,901 | |

Примечание: р – статистическая значимость различий между серопозитивными по указанным комбинациям АТ и серонегативными лицами

тиреоидных АТ в повышении амплитуды воспаления орбиты (синоним: активность по шкале CAS) и тяжести заболевания. Вполне очевидно, что количество и спектр тиреоидных АТ (их комбинаторика) отражают глубину нарушений системного аутоиммунитета и служат неблагоприятным фоном для развития второго аутоиммунного заболевания. Результаты демонстрируют «патогенный» потенциал каждого из названных АТ, а также комплексное влияние антителопродукции на ключевые характеристики заболевания орбиты.

В совокупности представленные данные подтверждают тесную взаимосвязь между тиреоидным аутоиммунитетом и заболеванием, ассоциированным с тиреоидной патологией – ЭОП. Полагаем, что эти показатели следует выдвинуть в качестве экспертных показателей при оценке степени риска развития и прогрессирования ЭОП.

Выводы

1. Доказана тесная прямая связь между носительством тиреоидных антител к ре-

цептору тиреотропного гормона, тиреопероксидазе, тиреоглобулину и клиническим течением эндокринной офтальмопатии.

2. Представленные данные свидетельствуют о том, что носительство тиреоидных антител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину является важным фактором риска развития офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом, как антитела к рецептору тиреотропного гормона.

3. Синхронное носительство нескольких типов тиреоидных антител (мультисеропозитивность) ассоциируется с более частым развитием активных форм и более высокой амплитудой воспаления орбиты.

4. Таким образом, серологические показатели и спектр тиреоидных антител отражают глубину системных нарушений аутоиммунитета, ассоциируются с повышением риска развития локального аутоиммунного воспаления в орбите и могут служить прогностическими маркерами риска развития высокоактивных и тяжелых форм заболевания.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. М.: Гэотар-Мед, 2004. 176 с.
 2. Weetman A.P. Graves' disease 1835-2002 // *Horm Res.* 2003. Vol. 59. P. 114-118.
 3. Лихванцева В.Г., Шеремета М.С., Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Гарбузов П.И. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии при болезни Грейвса в зависимости от эффекта радиоiodтерапии // *Проблемы эндокринологии.* 2011. №3 (56). С. 17-20.
 4. Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиций офтальмолога и эндокринолога // *Клиническая офтальмология.* 2000. №1. С. 11-14.
 5. Аристархов В.Г., Квасов А.В. К вопросу о причинах и методах лечения пациентов с рецидивом болезни Грейвса // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2015. Т. 23, №2. С. 106-110.
 6. Khoo T.K., Bahn R.S. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies // *Thyroid.* 2007. Vol. 17, №10. P. 1013-1018.
 7. Wen W., Liu F. Autoantibodies Highly Increased in Patients with Thyroid Dysfunction // *Cell. Molec. Immunol.* 2007. Vol. 4, №3. P. 233-236.
- ### References
1. Brovkina AF. *Jendokrinnaja oftal'mopatija [Endocrine ophthalmopathy]*. M.: Gjeotar-Med; 2004. 176 p. (in Russian)
 2. Weetman AP. Graves' disease 1835-2002. *Horm. Res.* 2003; 59: 114-118.
 3. Lihvanceva VG, Sheremeta MS, Sviridenko NJu, Belovalova IM, Garbuzov PI. Klinicheskoe techenie jendokrinnoj oftal'mopatii pri bolezni Grejvsa v zavisimosti ot jeffekta radiojodterapii [The clinical course of endocrine ophthalmopathy with Graves' disease, depending on the effect of radioiodine therapy]. *Problemy jendokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2011; 56 (3): 17-20. (in Russian)
 4. Brovkina AF, Pavlova TL Jendokrinnaja oftal'mopatija s pozicij oftal'mologa i jendokrinologa [Endocrine ophthalmopathy from the standpoint of an ophthalmologist and endocrinologist]. *Klinicheskaja oftal'mologija [Clinical ophthalmology]*. 2000; (1): 11-14. (in Russian)
 5. Aristarhov VG, Kvasov AV. K voprosu o prichinah i metodah lechenija pacien-tov s recidivom bolezni Grejvsa [To the question about the causes and treatments of patients with relapse of Graves' disease]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P.Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2015; 23 (2): 106-110. (in Russian)
 6. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid.* 2007; 17 (10): 1013-1018.
 7. Wen W, Liu F. Autoantibodies Highly Increased in Patients with Thyroid Dysfunction. *Cell. Molec. Immunol.* 2007; 4 (3): 233-236.

Лихванцева В.Г. – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, г. Москва.
E-mail: likhvantseva-4@yandex.ru

Афанасьев М.С. – д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва.

Руденко Е.А. – соискатель кафедры офтальмологии, ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, г. Москва.

Афанасьев С.С. – д.м.н., проф., заслуженный деятель науки, зам. директора ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по биотехнологии, г. Москва.

Коростелева Е.В. – врач-офтальмолог II офтальмологического отделения, ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко», г. Рязань.

Буданова С.В. – соискатель кафедры офтальмологии, ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, г. Москва.

Выгодин В.А. – зав. отделом современных методов статистического анализа, ФГБУ «ГНИ центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва.