

ПОИСК ТКАНЕЙ-МИШЕНЕЙ В ГЛАЗНОЙ ОРБИТЕ ДЛЯ АУТОИММУННОЙ АГРЕССИИ ТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Лихванцева В.Г.¹, Афанасьев М.С.², Руденко Е.А.¹, Караулов А.В.²,
Коростелева Е.В.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства
России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Методом корреляционного анализа авторы попытались выявить возможные ткани-мишени тиреоидных аутоантител в орбите при эндокринной офтальмопатии (ЭОП).

Обследовали 139 пациентов (278 глазных орбит) больных эндокринной офтальмопатией, развившейся на фоне диффузного токсического зоба (ДТЗ). Иммунологические показатели (антитела к рецептору тиреотропного гормона, антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе – АТ к рТТГ, АТ к ТГ, АТ к ТПО) сопоставляли с данными инструментальной диагностики (мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковое исследование орбиты, экзофтальмометрия) и клинической симптоматикой. Благодаря корреляционному анализу, авторам удалось продемонстрировать разную степень ассоциативной связи тиреоидных антител (АТ к рТТГ, АТ к ТГ, АТ к ТПО) с орбитальными тканями и клиническими проявлениями ЭОП. В частности, по сравнению с серонегативными пациентами носители антител к рТТГ и антител к ТГ отличались более высоким экзофтальмом ($19,16 \pm 0,26$ мм, $p < 0,001$ и $19,41 \pm 0,40$ мм, $p < 0,05$ соответственно) и суммарным мышечным индексом ($2,42 \pm 0,05$, $p < 0,01$ и $2,42 \pm 0,08$ н/д соответственно), в то время как у носителей АТ к рТТГ и ТПО сильнее отекали веки ($1,01 \pm 0,04$, $p < 0,001$ и $0,62 \pm 0,06$, $p < 0,05$ соответственно). Носительство АТ к ТГ ассоциировалось с синхронным вовлечением двух структур орбиты: экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки, что нашло отражение в повышении среднегруппового интегрального показателя экзофтальма в группе.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, тиреоидные антитела, антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе, глазная орбита, экзофтальм

Адрес для переписки:

Руденко Евгения Александровна
ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации»
Федерального медико-биологического агентства России
390000, Россия, г. Рязань, ул. Садовая, 33/2.
Тел./факс: 8 (920) 991-68-82.
E-mail: rudenko.evgenija@ya.ru

Address for correspondence:

Rudenko Evgenia A.
Federal State Institute for Advanced Skills, Federal Medical-
Biological Agency of Russia
390000, Russian Federation, Ryazan, Sadovaya str., bldg 33,
apt 2.
Phone/Fax: 7 (920) 991-68-82.
E-mail: rudenko.evgenija@ya.ru

Образец цитирования:

В.Г. Лихванцева, М.С. Афанасьев, Е.А. Руденко,
А.В. Караулов, Е.В. Коростелева «Поиск тканей-мишеней
в орбите для аутоиммунной агрессии тиреоидных антител
при эндокринной офтальмопатии» // Медицинская
иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 557-566.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-557-566
© Лихванцева В.Г. и соавт., 2017

For citation:

V.G. Likhvantseva, M.S. Afanasiev, E.A. Rudenko,
A.V. Karaulov, E.V. Korostelyova "Search for target tissue in
the eye orbit for autoimmune aggression of thyroid antibodies in
endocrine ophthalmopathy", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 5,
pp. 557-566. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-557-566
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-557-566

SEARCH FOR TARGET TISSUE IN THE EYE ORBIT FOR AUTOIMMUNE AGGRESSION OF THYROID ANTIBODIES IN ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

Likhvantseva V.G.^a, Afanasiev M.S.^b, Rudenko E.A.^a, Karaulov A.V.^b, Korostelyova E.V.^a

^a Federal State Institute for Advanced Skills, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

^b First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. We searched for a possible target tissue in eye orbit for thyroid autoantibodies in endocrine ophthalmopathy (Graves' disease), using correlation analysis method. We examined a group of 139 patients (278 eye orbits) with thyroid-associated ophthalmopathy associated with diffuse toxic goiter. Serological parameters (antibodies to thyroid-stimulating hormone receptor; thyroglobulin, thyroid peroxidase) were compared with instrumental diagnostic data (multi-layer CT, ultrasonography of eye orbit, and exophthalmometer), as well as clinical symptoms. Statistical correlation analysis enabled us to show different degrees of association between thyroid antibodies and clinical manifestations of Graves' disease and eye orbit involvement.

Especially, carriers of antibodies to TSH receptor and thyroglobulin (as compared to seronegative patients) exhibited higher exophthalmos scores (19.16 ± 0.26 mm, $p < 0.001$, and 19.41 ± 0.40 mm, $p < 0.05$, respectively), and with total muscle index (2.42 ± 0.05 , $p < 0.01$, and 2.42 ± 0.08 , respectively). Meanwhile, eyelids in carriers of antibodies to TSH receptor and thyroid peroxidase proved to be more swollen ($p < 0.001$, $p < 0.05$, respectively). Carriage of antibodies to thyroglobulin was associated with synchronous involvement of two structures of the eye orbit: extraocular muscles and retrobulbar tissue, which is reflected by increase in the average integral exophthalmos index within the group.

Keywords: thyroid-associated ophthalmopathy, Graves' disease, thyroid antibodies, TSH receptor, thyroglobulin antibodies, thyroid peroxidase antibody, eye orbit, exophthalmos

Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – прогрессирующее аутоиммунное воспаление структур орбиты, ассоциированное с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, проявляющееся патологическими изменениями орбитальных структур (ретробульбарная клетчатка, экстраокулярные мышцы, вовлечением зрительного нерва и роговицы), а также придаточного аппарата глаза (веки, конъюнктивы, слезное мяско и слезная железа) [1, 6]. В подавляющем большинстве случаев ЭОП развивается на фоне манифестировавшего диффузного токсического зоба или синхронно с ним [7, 12, 13].

Клиническая картина эндокринной офтальмопатии проявляется триадой симптомов: экзофтальмом, глазодвигательными нарушениями и отеком/утолщением век [8]. Экзофтальм обусловлен увеличением объема орбитальной структуры или нескольких структур, вовлеченных в аутоиммунный процесс: ретробульбарной клетчатки (РБК), экстраокулярных мышц (ЭОМ) либо одновременным вовлечением обеих структур. Глазодвигательные нарушения воз-

никают вследствие аутоиммунного воспаления в тандеме с увеличением объема и изменением структуры экстраокулярных мышц, а отек/утолщение век – вследствие воспаления круговой мышцы века. В зависимости от вовлеченной в патологический процесс ткани-мишени (РБК/ЭОМ/РБК + ЭОМ/веки) выделяют клинико-рентгенологическую форму ЭОП: липогенная, миогенная, смешанная [1, 3]. Количество вовлеченных структур тесно связано с клиническими характеристиками заболевания: активностью и тяжестью. С другой стороны, установлено, что активность и тяжесть заболевания определяются амплитудой аутоиммунного воспаления орбиты и прямо коррелируют с аутоиммунным и тиреоидным статусом пациента.

Спектр АТ при аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) не ограничивается только АТ к рТТГ. От 50 до 70% больных ДТЗ являются носителями АТ к ТГ, которые не фиксируют комплемент и не обладают цитотоксичной активностью, и 50–80% пациентов с ДТЗ серопозитивны по АТ к тиреопероксидазе (АТ к ТПО). Эти АТ фиксируют комплемент и обладают цитотоксической активностью; они также тесно коррели-

ТАБЛИЦА 1. ТИРЕОИДНЫЕ АНТИТЕЛА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ЭКЗОФТАЛЬМОМ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

TABLE 1. THYROID ANTIBODIES IN CONJUNCTION WITH EXOPHTHALMOS WITH ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

Вид антител Type of antibodies		АТ-негативные пациенты AT-negative patients	АТ-позитивные пациенты AT-positive patients	Достоверность различий Significance of differences
Данные экзофтальмометрии по Гертелю (мм) These exophthalmometer by Hertel (mm)				
АТ к ТПО Antibodies to thyroid peroxidase	Интервал значений Range of values	(n = 50) 12-24	(n = 108) 10-28	p = 0,3757, NS
	M _{cp} = M±m	18,46±0,46	18,98±0,34	
АТ к рТТГ Antibodies to thyroid stimulating hormone (TSH) receptor	Интервал значений Range of values	(n = 60) 12-23	(n = 200) 10-30	p < 0,001
	M _{cp} = M±m	17,06±0,35	19,16±0,26	
АТ к ТГ Antibodies to thyroglobulin	Интервал значений Range of values	(n = 72) 12-24	(n = 80) 12-27	p < 0,05
	M _{cp} = M±m	18,15±0,32	19,41±0,40	
Данные протрузии глазного яблока по МСКТ (см) Data on eyeball protrusion shown by MSCT (cm)				
АТ к ТПО Antibodies to thyroid peroxidase	Интервал значений Range of values	(n = 44) 1,2-2,6	(n = 86) 1,3-2,9	p = 0,1725, NS
	M _{cp} = M±m	1,96±0,05	2,04±0,04	
АТ к рТТГ Antibodies to thyroid stimulating hormone (TSH) receptor	Интервал значений Range of values	(n = 36) 1,5-2,6	(n = 142) 1,2-3,3	p = 0,7431, NS
	M _{cp} = M±m	2,02±0,06	2,04±0,03	
АТ к ТГ Antibodies to thyroglobulin	Интервал значений Range of values	(n = 62) 1,2-2,6	(n = 62) 1,3-2,9	p < 0,1
	M _{cp} = M±m	1,97±0,04	2,07±0,04	

лируют с гистологической картиной и степенью лимфоидной инфильтрации ЩЖ при БГ. В исследованиях В.Г. Лихванцевой и соавт. выявлена положительная корреляционная связь между АТ к рТТГ и активностью и тяжестью заболевания [5], а также связь АТ к ТПО и тяжестью ЭОП, что позволяет причислить АТ к ТПО – к факторам риска, способствующим повышению тяжести аутоиммунного воспаления в орбите при ЭОП [4]. При этом отсутствует анализ причин этой связи. В связи с чем методом корреляционного анализа между количественными показателями тиреоидных аутоантител и клинико-рентгенологическими параметрами ЭОМ и РБК мы попытались «вычислить» их возможные мишени в орбите. В перспективе это позволяло выйти на прогноз формы и исход заболевания.

Цель исследования – поиск тканей-мишеней тиреоидных антител для аутоиммунной агрессии в орбите при эндокринной офтальмопатии.

Материалы и методы

В исследование вошли 139 больных (278 орбит) с впервые выявленной ЭОП, ассоциированной с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). На протяжении 1 года пациентов наблюдали офтальмолог и эндокринолог, осматривая каждые 3 месяца со дня первичного визита.

ДТЗ диагностировал эндокринолог на основании анамнеза, данных осмотра, уровня тиреоидных гормонов (свТ₄, свТ₃), тиреотропного гормона (ТТГ), показателей антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ), а также эхографии щитовидной железы. Дополнительно определяли количествен-

ТАБЛИЦА 2. СРЕДНЕГРУППОВЫЕ ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУММАРНОГО МЫШЕЧНОГО ИНДЕКСА ПО ДАННЫМ МСКТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТА НОСИТЕЛЬСТВА ТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ
TABLE 2. MEDIANE FOR A TOTAL MUSCLE PERFORMANCE INDEX BASED ON MSCT DEPENDENT ON CARRIAGE OF THYROID ANTIBODIES

Срок наблюдения Observation period Ia (-)		АТ к рТТГ Antibodies to thyroid stimulating hormone receptor		АТ к ТГ Antibodies to thyroglobulin		АТ к ТПО Antibodies to thyroid peroxidase	
		Ib (+)	Ila (-)	Iib (+)	Illa (-)	Iiib (+)	
Первично Initially	Диапазон Range of values M _{cp} = M±m	(n = 36) 1,86-4,62; 2,62±0,1	(n = 146) 1,33-5,50; 2,62±0,06	(n = 64) 1,33-4,62; 2,54±0,07	(n = 64) 1,39-4,55; 2,52±0,08	(n = 46) 1,75-4,62; 2,70±0,08**	(n = 86) 1,33-4,55; 2,47±0,06
12 мес. 12 months	Диапазон Range of values M _{cp} = M±m	(n = 16) 1,50-3,07; 2,35±0,11	(n = 34) 1,44-4,99; 2,39±0,14	(n = 34) 1,44-3,51; 2,29±0,09	(n = 10) 2,01-2,67; 2,35±0,07	(n = 20) 1,75-3,51; 2,45±0,12*	(n = 26) 1,44-3,05; 2,18±0,08

Примечание. Достоверность различий внутри группы: ** – p < 0,05; * – p < 0,1.

Note. Differences within the group are significance by: **, p < 0.05; *, p < 0.1.

ные показатели антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ).

Показатели тиреоидного аутоиммунитета исследовали первично, спустя 6 и 12 месяцев. Уровень АТ к ТПО и АТ к ТГ определяли с помощью анализатора ARCHITECT (Abbott, США, метод иммуно-хемилюминесцентного анализа). Референтные границы нормы для АТ к ТПО составляли: ≤ 35 МЕ/мл, для АТ к ТГ: ≤ 40 МЕ/мл. Уровень АТ к рТТГ определяли радиорецепторным методом с использованием свиного рТТГ (ТРАК) на наборах Brahms (Германия). Границы нормы для определения АТ к рТТГ: ≤ 1,5 мЕд/л.

Эндокринную офтальмопатию (код МКБ – Н06.2) верифицировали в соответствии со стандартом «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы» [2]. При постановке диагноза ЭОП учитывали основные характеристики заболевания: тяжесть и активность. Тяжесть оценивали по классификации NOSPECS, выделяя легкую, среднюю и тяжелую степень заболевания [2]. Активность оценивали в баллах по шкале клинической активности CAS (Clinical Activity Score) [2]. При обследовании особое внимание

ТАБЛИЦА 3. СВЯЗЬ ТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕНТГЕНОВСКОЙ ПЛОТНОСТИ РЕТРОБУЛЬБАРНОЙ КЛЕТЧАТКИ (едН) ПО ДАННЫМ МСКТ

TABLE 3. RELATIONSHIP BETWEEN THYROID ANTIBODIES AND X-RAY DENSITY INDICES OF RETROBULBAR FAT (HU) ACCORDING TO MSCT DATA

Rg-плотность X-ray density	АТ к рТТГ Antibodies to thyroid stimulating hormone receptor		АТ к ТГ Antibodies to thyroglobulin		АТ к ТПО Antibodies to thyroid peroxidase	
	Ia (-)	Ib (+)	Ila (-)	Iib (+)	Illa (-)	Iiib (+)
min	-96,20±2,10	-97,83±1,09	-94,30±1,55*	-98,32±1,77	-4,97±1,78	-97,76±1,45
max	-47,57±3,56	-50,60±2,15	-46,90±3,15	-50,76±3,67	-46,99±3,60	-51,87±2,76

Примечание. Достоверность различий внутри группы: * – p < 0,05.

Note. Differences within the groups are significant by *, p < 0.05.

ТАБЛИЦА 4. СВЯЗЬ ТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕНТГЕНОВСКОЙ ПЛОТНОСТИ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПО МСКТ ДАННЫМ

TABLE 4. RELATIONSHIPS BETWEEN THYROID ANTIBODIES BASED ON INDICES OF X-RAY DENSITY OF EYE MUSCLES MSCT

Rg- плотность X-ray density	АТ к рТТГ Antibodies to thyroid stimulating hormone (TSH) receptor		АТ к ТГ Antibodies to thyroglobulin		АТ к ТПО Antibodies to thyroid peroxidase	
	Ia (-)	Ib (+)	IIa (-)	IIb (+)	IIIa (-)	IIIb (+)
Верхняя прямая мышца (ВПМ) M. rectus superior						
min	16,32±2,77	15,54±1,06	20,75±1,22**	16,19±1,46	20,05±1,62	18,2±1,18
max	50,74±2,96	45,69±0,87	45,55±1,83	49,57±1,68	50,08±2,00	46,35±1,47
Нижняя прямая мышца (НПМ) M. rectus inferior						
min	8,88±2,78	7,50±1,44	12,41±1,97**	5,79±2,09	12,55±1,98*	7,73±1,84
max	50,91±2,71*	45,37±1,04	50,14±1,81***	43,33±1,66	49,63±2,09	45,58±1,47
Латеральная прямая мышца (ЛПМ) M. rectus lateralis						
min	10,26±2,55	13,66±0,99	17,07±1,52*	13,02±1,58	15,8±1,84	14,06±1,33
max	50,29±2,32***	43,65±1,06	46,78±1,97	44,81±1,46	48,65±1,59**	44,26±1,50
Медиальная прямая мышца (МПМ) M. rectus medialis						
min	18,26±2,32	17,59±0,91	21,09±1,40*	16,86±1,44	19,43±1,73	18,05±1,14
max	55,55±2,37*	49,20±0,91	54,32±1,92*	49,22±1,44	53,45±1,96	50,30±1,38

Примечание. Достоверность различий внутри группы: * – $p < 0,1$; ** – $p < 0,05$; * – $p < 0,01$.**

Note. The differences within the group are significance by *, $p < 0.1$; **, $p < 0.05$; ***, $p < 0.01$.

уделяли экзофтальмометрии по Гертелю; оценке объема глазодвигательных нарушений по 9 направлениям, анализу диплопии по шкале Гормана (0 баллов – нет диплопии; 1 балл – возникает периодически, т.е. при взгляде прямо только при усталости или пробуждении; 2 – непостоянная, только при взгляде в одну сторону; 3 – постоянная, сохраняемая в исходном положении и при чтении, но корригируется, 4 – постоянная и не корригируется); отекам век (верхнее и нижнее веко оценивали отдельно по балльной системе). Структуры орбиты визуализировали с помощью УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии орбит (МСКТ, толщина среза 0,5 мм).

Протокол МСКТ включал измерение протрузии глазного яблока, размеров орбиты, плотности РБК, размеров и плотности ЭОМ в различных плоскостях сканирования.

Клинические симптомы и данные инструментального обследования (МСКТ) анализировали для каждого глаза и орбиты.

В зависимости от анализируемого типа тиреоидных антител, пациентов распределяли на три основные группы с двумя подгруппами в каждой группе:

– I группа – подгруппа серонегативных (Ia) и серопозитивных (Ib) лиц по АТ к рТТГ (130 пациентов / 260 орбиты);

ТАБЛИЦА 5. СВЯЗЬ ТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ С РАЗМЕРАМИ ЭКСТРАОКУЛЯРНЫХ МЫШЦ ПО ЭХОГРАФИЧЕСКИМ И МСКТ ДАННЫМ

TABLE 5. RELATIONSHIP BETWEEN THYROID ANTIBODIES AND SIZE OF EXTRAOCULAR MUSCLES ON SONOGRAPHIC AND MSCT DATA

Вид исследования Type of study	АТ к рТТГ Antibodies to thyroid stimulating hormone (TSH) receptor		АТ к ТГ Antibodies to thyroglobulin		АТ к ТПО Antibodies to thyroid peroxidase	
	Ia (-)	Ib (+)	IIa (-)	II b (+)	IIIa (-)	IIIb (+)
Верхняя прямая мышца (ВПМ) M. rectus superior						
МСКТ MSCT	0,49±0,03*	0,54±0,02	0,53±0,03**	0,61±0,02	0,56±0,02	0,57±0,02
УЗИ Sonography	0,49±0,02****	0,63±0,02	0,64±0,04	0,59±0,02	0,65±0,05	0,59±0,02
Нижняя прямая мышца (НПМ) M. rectus inferior						
МСКТ MSCT	0,57±0,04	0,63±0,02	0,62±0,03*	0,70±0,03	0,60±0,03*	0,68±0,02
УЗИ Sonography	0,57±0,03*	0,63±0,02	0,56±0,04*	0,63±0,02	0,58±0,05	0,62±0,02
Латеральная прямая мышца (ЛПМ) M. rectus lateralis						
МСКТ MSCT	0,70±0,02**	0,82±0,04	0,72±0,03	0,64±0,03	0,81±0,04****	0,62±0,03
УЗИ Sonography	0,45±0,02****	0,55±0,02	0,50±0,03	0,55±0,02	0,52±0,03	0,53±0,02
Медиальная прямая мышца (МПМ) M. rectus medialis						
МСКТ MSCT	0,82±0,04	0,81±0,03	0,77±0,04	0,72±0,04	0,86±0,04***	0,70±0,03
УЗИ Sonography	0,63±0,02	0,58±0,03	0,59±0,03	0,63±0,03	0,60±0,04	0,64±0,02
Суммарный мышечный индекс (СМИ) The total index of muscle						
МСКТ MSCT	2,62±0,10	2,62±0,06	2,54±0,07	2,52±0,08	2,70±0,08**	2,47±0,06
УЗИ Sonography	2,07±0,09***	2,42±0,05	2,30±0,11	2,42±0,08	2,34±0,15	2,40±0,07

Примечание. Достоверность различий внутри группы * – p < 0,1; ** – p < 0,05; * – p < 0,01; **** – p < 0,001.**

Note. Differences within the group are significant by *, p < 0.1; **, p < 0.05; ***, p < 0.01; ****, p < 0.001.

– II группа – подгруппа серонегативных (IIa) и серопозитивных (IIb) лиц по АТ к ТГ (76 пациента / 152 орбиты);

– III группа – подгруппа серонегативных (IIIa) и серопозитивных (IIIb) лиц по АТ к ТПО (79 пациентов / 158 орбит).

Серонегативными считали больных, у которых показатели антител укладывались в коридор

нормы, серопозитивными – лиц с уровнем АТ выше нормы.

Результаты исследования анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) и стандартных алгоритмов вариационной статистики, включая корреляционный анализ, анализ сопряженности, а также

ТАБЛИЦА 6. СВЯЗЬ ТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ С ИНТЕНСИВНОСТЬЮ ОТЕКОВ ВЕК ($M \pm m$, В БАЛЛАХ)

TABLE 6. COMMUNICATIONS BETWEEN THYROID ANTIBODIES AND INTENSE SWELLING OF EYELIDS ($M \pm m$, IN POINTS)

Вид АТ Type of antibody	Отек века Eyelid swelling	Серонегативные пациенты Seronegative patients	Серопозитивные пациенты Seropositive patients	Достоверность различий, p Significance of differences, p
АТ к рТТГ Antibodies to thyroid stimulating hormone (TSH) receptor	Верхнее веко Upper eyelid	0,57±0,07	1,01±0,04	p < 0,001
	Нижнее веко Lower eyelid	0,26±0,07	0,59±0,05	p < 0,001
АТ к ТГ Antibodies to thyroglobulin	Верхнее веко Upper eyelid	0,88±0,06	0,85±0,06	p = 0,7604, н/д
	Нижнее веко Lower eyelid	0,53±0,07	0,55±0,06	p = 0,8163, н/д
АТ к ТПО Antibodies to thyroid peroxidase	Верхнее веко Upper eyelid	0,80±0,08	0,93±0,05	p = 0,1348, н/д
	Нижнее веко Lower eyelid	0,38±0,09	0,62±0,06	p < 0,05

различные типы межгруппового сравнения распределений изучаемых показателей.

Результаты

Было установлено, что серопозитивные пациенты по АТ к ТГ или АТ к рТТГ на этапе манифестации ЭОП имели более выраженный экзофтальм, по сравнению с серонегативными лицами (табл. 1).

Известно, что величина экзофтальма при ЭОП зависит от объема и спектра конкретных структур, вовлеченных в патологический процесс. Он может быть обусловлен увеличением объема только РБК (липогенная форма) или только ЭОМ (миогенная форма), но также могут быть увеличены объемы как ЭОМ, так и РБК (смешанная форма). Поэтому мы проанализировали среднegrupповые интегральные показатели суммарного мышечного индекса (СМИ) в зависимости от типа носительства тиреоидных антител (табл. 2).

Статистически и клинически значимая разница СМИ была обнаружена только между серопозитивными и серонегативными лицами по АТ к ТПО.

Анализ данных МСКТ позволил выявить некоторые различия на уровне рентгеновской плотности РБК (табл. 3).

У серонегативных пациентов по АТ к ТГ оказались достоверно ниже минимальная и максимальная плотность РБК (p < 0,05, н/д, соответственно) по данным МСКТ. Это указывало

на более выраженный отек РБК у носителей АТ к ТГ и объясняло причины более высокого экзофтальма в их группе.

Уровень АТ к рТТГ прямо коррелировал с экзофтальмом по Гертелю: линейный коэффициент корреляции по Пирсону $r = 0,24849$ (p < 0,001).

Мы проанализировали у лиц-носителей тиреоидных аутоАТ «вклад» глазодвигательных мышц в экзофтальм по МСКТ-данным (табл. 4). Как видно из представленной таблицы 4, носительство АТ к ТГ у больных ЭОП прямо коррелировало с минимальной рентгеновской плотностью ЭОМ. Это особенно наглядно демонстрирует НПМ и ВПМ (p < 0,05), наиболее часто вовлекаемые в процесс.

Кроме того, у носителей АТ к ТГ шире оказались размеры ВПМ (p < 0,05) и НПМ в сагиттальной проекции (p < 0,1).

Факт носительства АТ к рТТГ коррелировал с максимальной рентгеновской плотностью ЭОМ и их размерами. В частности, клинически значимой оказалась разница среднegrupповых показателей максимальной рентгеновской плотности серопозитивных и серонегативных лиц по ЛПМ (p < 0,01), НПМ и МПМ (p < 0,1). Кроме того, у носителей АТ к рТТГ были шире размеры НПМ (p < 0,1), ВПМ и ЛПМ (p < 0,01) по УЗИ-данным (табл. 5). Коррелятивную связь с размерами подтверждал суммарный мышечный индекс по УЗ-данным: коэффициент корреляции между СМИ и уровнем АТ к рТТГ составил: $r = 0,30372$ (p < 0,01).

Обратная коррелятивная связь выявлена между фактом носительства АТ к ТПО и вовлечением ЭОМ. У носителей АТ к ТПО была достоверно ниже максимальная рентгеновская плотность ЛПМ ($p < 0,05$) и меньше размеры ЭОМ: латеральной прямой ($p < 0,001$) и медиальной прямой мышц ($p < 0,01$). Соответственно, их СМИ оказался достоверно ниже ($p < 0,05$) (табл. 5).

Тесная прямая коррелятивная связь была обнаружена между фактом носительства АТ к ТПО, АТ к рТТГ и отеком век. Больные ЭОП серопозитивные по АТ к рТТГ ($p < 0,001$) и в меньшей степени носители АТ к ТПО ($p < 0,05$) отличались более выраженными отеками век (табл. 6).

Обсуждение

Согласно одной из существующих теорий, аутоиммунное воспаление в орбите запускают перекрестные цитотоксические реакции с участием антител к антигенам (АГ) щитовидной железы. Тиреоидные антитела направлены против тканей-мишеней орбиты, экспрессирующих клеточные или мембранные аутоантигены, сходные или даже идентичные тиреоидным АГ или рецептору ТТГ [9]. В качестве положительных аргументов приверженцы этой теории приводят частое сочетание двух АИЗ (ДТЗ и ЭОП) [9], синхронную манифестацию ЭОП и ДТЗ в подавляющем (90%) большинстве случаев, спонтанные ремиссии офтальмопатии при достижении эутиреоза и нормализации уровня тиреоидных антител в периферическом кровотоке. В связи с этим ЭОП признана «золотым» маркером диагностики ДТЗ и дифференциальной диагностики тиреоидной патологии [3]. Негативными аргументами служат отсутствие единства мнений относительно ключевого АГ, осуществляющего запуск патогенеза ЭОП, отсутствие убедительных морфологических данных, подтверждающих присутствие заявленных перекрестных АГ на тканях-мишенях в орбите; отсутствие экспериментальных доказательств, подтверждающих участие тиреоидных АГ в запуске ЭОП, присутствие тиреоидных и рецепторных АГ в норме и при заболеваниях щитовидной железы в отсутствие клиники ЭОП. На роль ключевого АГ при ЭОП выдвигались поочередно: то тиреоглобулин, то тиреопероксидаза, то рТТГ. В качестве доказательной базы участия АТ к этим антигенам в патогенезе АИЗ рассматривали классические экспертные признаки: повышенную частоту выявления у больных ЭОП персистирующих аутоантител, претендующих на ключевую роль, доказательства прямой связи уровня этих антител с амплитудой

воспаления или выраженностью клинических признаков заболевания орбиты; развитие модели аутоиммунного заболевания орбиты путем пассивного переноса сенсибилизирующих аутоАТ экспериментальным животным (постулат Коуэна, Мак-Класки).

Одной из первых гипотез патогенеза ЭОП была теория J.P. Kriss, сформулированная в начале 1970 г. Он постулировал, что патогенез ЭОП запускают депозиты тиреоглобулинов, отложившиеся в орбитальных тканях, за которой следует аутоиммунная реакция против ТГ. Полагали, что ТГ попадает в орбитальные ткани через шейные лимфатические сосуды из щитовидной железы и обнаруживается в РБК пациентов с ЭОП [10, 11, 12]. В последние 50 лет были проведены несколько исследований, проверяющих эту гипотезу. Получены результаты, как подтверждающие ее, так и опровергающие. Гистологически присутствие ТГ в орбитальных тканях верифицировано, что подтверждало гипотезу J.P. Kriss. Вместе с тем роль ТГ как значимого аутоАГ не подтверждена корреляциями клиники с серологическими показателями АТ к ТГ. Кроме того, у мышшей, иммунизированных ТГ, не развивалась модель эндокринной офтальмопатии. Таким образом, не объяснены истинные механизмы вовлечения ТГ в патогенез ЭОП. Авторы склонились к мысли, что АТ к ТГ не относятся к триггерным механизмам запуска заболевания, скорее, они усиливают или ухудшают поражение, индуцированное другими механизмами [11].

Проведенные нами исследования продемонстрировали ассоциативную связь разной силы между клинико-рентгенологическими проявлениями заболевания (экзофтальмом, отеком век, глазодвигательными нарушениями, спектром орбитальных структур, вовлеченных в патологический процесс) с одной стороны и типом тиреоидных антител, персистирующих в крови больного с другой. В частности, при высоких концентрациях в крови АТ к рТТГ и ТГ был выше экзофтальм, чаще и в большей степени поражались ЭОМ, у носителей АТ к рТТГ и ТПО сильнее отекали веки. У носителей АТ к ТГ синхронно поражались ЭОМ и РБК; вовлечение двух структур орбиты повышало среднegrupповые интегральные показатели экзофтальма в их группе.

Полагаем, что выявленная связь носит, скорее, опосредованный характер, чем прямой. На этапе манифестации ДТЗ и ЭОП доминирующей популяцией АТ у больных ДТЗ была популяция АТ к рТТГ. Их концентрация прямо коррелировала с интенсивностью отека век и экзофтальмом, вызванным вовлечением в патологический процесс

ЭОМ и увеличением их размеров. Но в первую очередь их концентрация отражала амплитуду аутоиммунных реакций заболевания щитовидной железы. Не удивительно, что интенсивному течению АИЗ щитовидной железы соответствует более агрессивное течение АИЗ орбиты, проявляющееся более высоким экзофтальмом и интенсивными отеками ЭОМ и век.

Антитела к ТПО и ТГ появлялись далеко не в первую очередь у больных ДТЗ. Их появление – свидетельство перехода в другую стадию эволюции АИЗ щитовидной железы, характеризующуюся расширением спектра и активности тиреоидных антител, а также увеличением количества активных клонов В-лимфоцитов, продуцирующих эти антитела. На этом фоне вовлечение в патологический процесс орбиты у носителей АТ к ТГ ретробульбарной клетчатки, а у

носителей АТ к ТПО – усиление отека век, вполне закономерно.

Как бы то ни было в реалиях, наши данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Носительство АТ к рТТГ ассоциируется с вовлечением ЭОМ и век, в то время как носительство АТ к ТГ – с одновременным вовлечением двух структур орбиты (ЭОМ и РБК), повышением степени выстояния глазного яблока в орбите (экзофтальма), носительство АТ к ТПО – с повышением интенсивности отека век.

2. Выявленная ассоциативная связь тиреоидных антител с их орбитальной мишенью раскрывает возможности прогнозирования клинико-рентгенологической формы (липогенная, миогенная, смешанная) ЭОП и показанием для их тестирования в крови больных ЭОП.

Список литературы / References

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 176 с. [Brovkina A.F. Endocrine ophthalmopathy]. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 176 p.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Фадеев В.В., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Румянцева П.О., Петунина Н.А., Гринева Е.Н., Стронгин Л.Г., Нероев В.В., Катаргина Л.А., Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Вальский В.В., Бровкина А.Ф., Атаршиков Д.С., Бессмертная Е.Г., Липатов Д.В., Астахов Ю.С., Сейдашева Э.И., Золотарев А.В., Догадова Л.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии // Проблемы эндокринологии, 2015. № 1. С. 61-74. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Sviridenko N.Yu., Troshina E.A., Fadeev V.V., Belovalova I.M., Sheremeta M.S., Rumyantseva P.O., Petunina N.A., Grineva E.N., Strongin L.G., Neroev V.V., Katargina L.A., Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Valskiy V.V., Brovkin A.F., Atarshnikov D.S., Bessmertnaya E.G., Lipatov D.V., Astahov Yu.S., Seydashева E.I., Zolotarev A.V., Dogadova L.I. The federal guidelines for the diagnosis and treatment of endocrine ophthalmopathy]. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2015, no. 1, pp. 61-74. (In Russ.)]
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. М.: МАИ-ПРИНТ, 2012. 144 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A. Graves' disease and endocrine ophthalmopathy]. Moscow: MAI-PRINT, 2012. 144 p.
4. Лихванцева В.Г., Свириденко Н.Ю., Руденко Е.А., Гонтюрова О.А., Выгодин В.А. Особенности клинических проявлений эндокринной офтальмопатии у пациентов-носителей аутоантител к тиреопероксидазе // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, 2011. № 3. С. 69-74. [Likhvantseva V.G., Sviridenko N.Yu., Rudenko E.A., Gontyurova O.A., Vygodin V.A. Features of clinical manifestations of endocrine ophthalmopathy in patients carriers of autoantibodies to thyroid peroxidase]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = Russian Medical and Biological Messenger named after academician I.P. Pavlov*, 2011, no. 3, pp. 69-74. (In Russ.)]
5. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // Проблемы эндокринологии, 2009. № 2. С. 19-22. [Sviridenko N.Yu., Likhvantseva V.G., Belovalova I.M., Sheremeta M.S., Tabeeva K.I. Antibodies against TSH receptor as predictors of severity and outcome of endocrine ophthalmopathy in patients with Graves' disease]. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2009, no. 2, pp. 19-22. (In Russ.)]
6. Badelon I., Mora S. Graves' ophthalmopathy. *Rev. Prat.*, 2005, Vol. 55, no. 2, pp. 183-186.
7. Burch H.B., Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine Reviews*, 1993, Vol. 14, no. 6, pp. 747-793.
8. Pinchera A., Wiersinga W., Glinier D., Kendall-Taylor P., Koorneef L., Marcocci C. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid*, 1992, Vol. 2, pp. 235-236.

9. Naya M. Gracia, Uson M., Lopez- Lopez A.. Thyroid ophthalmopathy-ad a unique clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Rev. Neurol.*, 1995, Vol. 23, no. 123, pp. 1059-1062.
10. Noth D., Gebauer G., Muller B. Graves' ophthalmopathy: natural history and treatment outcomes. *Swiss Med. Weekly*, 2001, Vol. 131, pp. 603-609.
11. Role of thyroglobulin in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the hypothesis of Kriss revisited. *J. Endocrinol. Invest.*, 2004, Vol. 27, no. 3, pp. 230-236.
12. Wiersinga W.M. Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy – Current Understanding. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, Vol. 86, no. 2, pp. 501-503.
13. Wiersinga W.M., Smit T., van der Gaag R., Koomneef L. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.*, 1988, Vol. 11, pp. 615-619.

Авторы:

Лихванцева В.Г. — д.м.н., профессор, профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Афанасьев М.С. — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Руденко Е.А. — соискатель кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Караулов А.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Коростелева Е.В. — соискатель кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Authors:

Likhvantseva V.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Ophthalmology, Federal State Institute for Advanced Skills, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Afanasiev M.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Rudenko E.A., Postdoctoral Fellow, Department of Ophthalmology, Federal State Institute for Advanced Skills, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Karaulov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Moscow, Russian Federation

Korostelyova E.V., Postdoctoral Fellow, Department of Ophthalmology, Federal State Institute for Advanced Skills, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Поступила 23.01.2017
Отправлена на доработку 09.02.2017
Принята к печати 27.02.2017

Received 23.01.2017
Revision received 09.02.2017
Accepted 27.02.2017