

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТТГ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

В.В. Фадеев

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения РФ, кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В.В. Фадеев – доктор мед. наук, зам. директора по научной работе Эндокринологического научного центра, профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Thyrotropin receptor antibodies assays in the management of Graves' disease

V.V. Fadeyev

Federal Endocrinological Research Center, Moscow

История изучения антител к рецептору ТТГ

В 1956 году D.D. Adams и H.D. Purves при введении морским свинкам сыворотки пациентов с болезнью Грейвса (БГ) обнаружили увеличение захвата радиоактивного йода их щитовидной железой (ЩЖ). Таким образом, впервые был описан фактор, стимулировавший ЩЖ, но отличный по структуре от тиреотропного гормона (ТТГ). Длительность действия этого фактора была больше, чем у ТТГ, в связи с чем он был назван **LATS** (*англ.* long-acting thyroid stimulator – длительно действующий стимулятор ЩЖ) [2]. В 1964 году выяснилось, что LATS относится к фракции IgG [14]. Позднее LATS станут обозначаться как **TSI** (*англ.* thyroid stimulating immunoglobulins – иммуноглобулины, стимулирующие ЩЖ) и **TSAb** (*англ.* thyroïd stimulating antibodies – антитела, стимулирующие ЩЖ).

В 1966 году на мембране тиреоцита был обнаружен рецептор ТТГ (pТТГ) [20], и с этого момента началось его интенсивное изучение. В соответствии с сегодняшними представлениями, рецептор ТТГ локализуется на мембране тиреоцитов и является членом суперсемейства рецепторов с семью трансмембранными доменами, которые связаны с G-белками. Активация G-белков комплексом гормон–рецептор приводит к стимуляции продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) аденилатциклазой и по инозитолфосфатному пути.

В 1970 году исследования показали, что LATS по сути имитирует действие ТТГ, активируя связанную

с его рецептором аденилатциклазу [8]. В 1973 году при инкубации тонких срезов ЩЖ человека с сыворотками пациентов с БГ было выявлено формирование внутриклеточных коллоидных капель и накопление цАМФ [17]. Это измерение цАМФ в тиреоцитах заложило основу сегодняшних биологических методов *in vitro*, использующих культуры клеток ЩЖ для обнаружения антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). Позднее метод упростили, использовав свиные тиреоциты и преципитацию антител на полиэтиленгликоле [9].

В 1974 году В. Rees Smith [27] и S.W. Manley и соавт. [13] независимо друг от друга продемонстрировали, что TSAb конкурируют с ТТГ за связывание с его рецептором на мембранах тиреоцитов. Позднее эти же авторы описали радиорецепторный метод, основанный на конкурентном ингибировании связывания ТТГ, меченного ¹²⁵I, с рТТГ [26]. В результате дальнейших модификаций благодаря своей относительной простоте и дешевизне этот метод – **TBI** (*англ.* TSH-binding inhibition – ингибирование связывания ТТГ) – стал впоследствии наиболее используемым, а в настоящее время – методом выбора для определения антител к рТТГ в клинической практике. Обнаруженные этим методом антитела были обозначены как **TBI** (*англ.* TSH-binding inhibitory immunoglobulins – иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ).

Дальнейшим шагом стало успешное применение для определения TSAb культивируемой линии тиреоцитов крысы (FRTL-5) [3]. Этот метод обладал большей чувствительностью по сравнению с иссле-

дованием ТВИ. Однако оказалось, что антитела, связывающиеся с рТТГ, могут не только стимулировать активность ЩЖ, но и блокировать ее, поскольку в сыворотке некоторых пациентов были обнаружены антитела, которые ингибировали активацию аденилатциклазной системы ТТГ [19]. Эти антитела были названы **ТВАб**, или **ТSBAб** (англ. TSH-stimulation blocking antibodies – антитела, блокирующие ТТГ-стимуляцию). По сегодняшним представлениям, TSAб, вероятно, связываются с N-терминальной частью внеклеточного домена и имитируют таким образом эффект ТТГ, индуцируя пострецепторный каскад стимуляции продукции тиреоидных гормонов. В противоположность этому с C-терминальной частью рецептора ТТГ связываются преимущественно блокирующие антитела (TSAб) [16].

Классификация антител к рецептору ТТГ и методов их определения

Все антитела, имеющие сродство к рецептору ТТГ, принято обозначать как **ТRAb** (англ. thyroid receptor antibodies – антитела к рТТГ). Существует несколько вариантов классификаций TRAb. Согласно наиболее простой из них выделяется только две группы антител к рТТГ:

- 1) TSAб – антитела, стимулирующие ЩЖ;
- 2) TSBAb – антитела, блокирующие ТТГ-стимуляцию ЩЖ.

Эта классификация основана на эффекте, который оказывают антитела на рТТГ и на ЩЖ в целом. TSAб стимулируют рТТГ, запуская аденилатциклазную и инозитолфосфатную системы. Продукция цАМФ увеличивается, далее повышаются поглощение йода и синтез тиреоглобулина – так запускается механизм развития тиреотоксикоза. Одновременно происходит увеличение объема ЩЖ. Выработка TSAб лежит в основе патогенеза БГ. TSBAb связываются с рТТГ, однако не оказывают при этом стимулирующего действия. Результатом этого является нарушение взаимодействия ТТГ со своим рецептором.

Таким образом, в тиреоцитах снижается выработка цАМФ. Образование TSBAb является причиной развития некоторых случаев гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите (АИТ). Кроме того, TSBAb циркулируют в крови примерно у 25% пациентов с БГ одновременно с TSAб. Гетерогенность циркулирующих антител к рТТГ обуславливает тот факт, что их уровень далеко не всегда коррелирует напрямую с выраженностью тиреотоксикоза при БГ.

Выделение **группы ТВII** (иммуноглобулинов, ингибирующих связывание ТТГ) связано с широким использованием метода ТВИ. Данный метод выявляет антитела к рТТГ вне зависимости от их функционального действия, поэтому в качестве ТВII могут выступать и TSAб, и TSBAb, и сумма этих антител.

Современные методы определения антител к рецептору ТТГ

На сегодняшний день определение АТ-рТТГ может быть проведено несколькими методами (табл. 1), которые подразделяются на две основные группы: биологические и основанные на конкурентном ингибировании связывания с рецептором ТТГ (ТВИ-тесты).

1. Биологические методы

Биологические методы, как указывалось выше, позволяют оценить уровень самих TSAб, а не всех антител, взаимодействующих с рТТГ, поскольку они базируются на определении продукции цАМФ (с помощью радиоизотопного анализа (РИА)) клеточной линией, содержащей рецептор ТТГ. С этой целью ранее использовалась клеточная линия тиреоцитов крысы (FRTL-5), содержащая крысиный рТТГ. Современные биологические методы, как правило, используют клеточную линию CHO (англ. chinese hamster ovary – яичник китайского хомячка), экспрессирующую рекомбинантный человеческий рТТГ. Они существенно превосходят по чувствительности методы с использованием линии FRTL-5 [30]. С целью упрощения проведения исследования в генотип кле-

Таблица 1. Методы определения АТ-рТТГ

Метод	Принцип	Поколение, методика	Определяемые антитела
Биологические методы <i>in vitro</i>	Исследование функционального взаимодействия антител с рТТГ	Определение выхода цАМФ в клеточной линии, содержащей рТТГ, после воздействия антител сыворотки пациента	TSAб и ТВАб
ТВИ	Исследование конкурентного ингибирования антителами связывания меченого ТТГ с рТТГ	1. Жидкая фаза, свиной рТТГ, меченые свиные АТ-рТТГ 2. Твердая фаза, человеческий рТТГ, бычья АТ-рТТГ 3. Твердая или жидкая фаза, свиной рТТГ, человеческие АТ-рТТГ	ТВII

точных линий СНО был встроен ген цАМФ-зависимого фермента люциферазы. Увеличение аденилатциклазной активности клетки в результате взаимодействия с ней TSAb приводит к активизации люциферазы и образованию люциферина, обладающего свойством люминесцировать. Таким образом, содержание цАМФ стало возможным определить при помощи люминометра [31].

Для создания одного из последних биологических методов определения ТТГ, уже ставшего на сегодняшний день коммерчески доступным (Thyretain-ТМ), использована клеточная линия СНО, в которую введен химерный рТТГ, где 262–335-я аминокислоты заменены 73 аминокислотами рецептора лютеинизирующего гормона крысы (Mc4) [7]. То есть замена произошла в С-терминальной части рТТГ, которая содержит эпитопы для связывания с блокирующими АТ-рТТГ. Таким образом, идея создания Mc4-рецептора состояла в том, что с ним должны преимущественно связываться стимулирующие, а не блокирующие АТ-рТТГ. Чувствительность и специфичность этого метода в диагностике БГ составили 97% и 95,9% соответственно [10], что в целом не превышает таковые для последних поколений ТВІ-тестов. Корреляция биологического теста Mc4 и методов ТВІ оказалась достаточно слабой ($r = 0,259$, $p = 0,03$), при этом корреляция с уровнями T_3 и св. T_4 вообще отсутствовала, что свидетельствует о гетерогенности циркулирующих АТ-рТТГ.

Исследование, посвященное эндокринной орбитопатии (ЭОП) при болезни Грейвса, продемонстрировало более выраженную корреляцию уровня TSAb-Mc4 ($r = 0,87$) по сравнению с уровнем ТВІ ($r = 0,17-0,54$) с показателями шкалы клинической активности ЭОП (CAS) [12]. По опубликованным недавно данным J. Leschik и соавт. [11], использование биологического метода TSAb-Mc4 позволяет обнаруживать более низкие концентрации TSAb по сравнению с методами ТВІ 2-го и 3-го поколений.

Суммируя приведенные данные о биологических методах определения TSAb, можно высказать предположение, что с клинической точки зрения они, вероятно, могут иметь преимущества перед методами ТВІ в тех ситуациях, когда у пациента предполагается относительно низкий уровень АТ-рТТГ. Сюда можно отнести случаи субклинического течения БГ, возможно, ситуации беременности у женщин, в прошлом перенесших БГ и получивших радикальное лечение (тиреоидэктомия, терапия ^{131}I), поскольку даже небольшое повышение уровня АТ-рТТГ может нести пусть небольшой, но риск развития неонатального тиреотоксикоза (см. ниже). Наконец, биологические методы, вероятно, позволяют более точно оценить активность ЭОП. Тем не менее, не-

смотря на описанные преимущества перед ТВІ-тестами, биологические методы **пока имеют больше недостатков**. Речь идет о трудоемком, многодневном и многоступенчатом протоколе с использованием клеточных линий, включающем определение выхода цАМФ в супернатанте клеточного лизата, зачастую с использованием радиоактивной метки (РИА). В противоположность этому, с одной стороны, ТВІ-тесты **с клинической точки зрения не уступают биологическим методам по диагностической чувствительности и специфичности даже в описанных ситуациях**, а с другой стороны, они на сегодняшний день уже полностью автоматизированы и внедрены в иммунометрическом варианте, то есть широко доступны для большинства лабораторий. Это особенно важно в связи с тем, что тиреотоксикоз вообще и БГ в частности являются весьма распространенной патологией, для диагностики которой не подходят тесты, которые могут выполняться лишь в индивидуальном порядке с научными целями в единичных лабораториях.

2. ТВІ-тесты

Тесты ТВІ, как указывалось, напрямую не оценивают биологическую активность определяемых антител, а показывают, содержит ли сыворотка иммуноглобулины, которые могут блокировать связывание с рТТГ. В настоящее время достаточно условно выделяют три поколения ТВІ-тестов, хотя по сути, с учетом накопленных к сегодняшнему дню данных, правильнее было бы говорить о двух поколениях и пока двух подвариантах тестов 2-го поколения. Тем не менее будем следовать утвердившейся терминологии (рис. 1).

Тесты **1-го поколения** – исследования РИА, а в дальнейшем ИФА, осуществляемые в жидкой фазе. То есть в системе присутствует нефиксированный свиной рТТГ, меченое свиное антитело к этому рецептору, которое конкурирует с антителами сыворотки пациента за связывание. Чувствительность и специфичность этих тестов были достаточно низкими – по нашим данным, соответственно 76% и 80% [1]. В первую очередь это обусловлено использованием в системе животного рТТГ и животных антител к нему. Тем не менее тесты 1-го поколения продолжают широко использоваться по причине относительной простоты постановки и дешевизны, в силу чего на сегодняшний день они пока еще остаются наиболее часто проводимыми исследованиями АТ-рТТГ в нашей стране.

Тесты **2-го поколения** – исследования РИА или ELISA, в которых используется фиксированный на твердой фазе (при помощи мышинных моноклональных антител) рекомбинантный человеческий рТТГ,

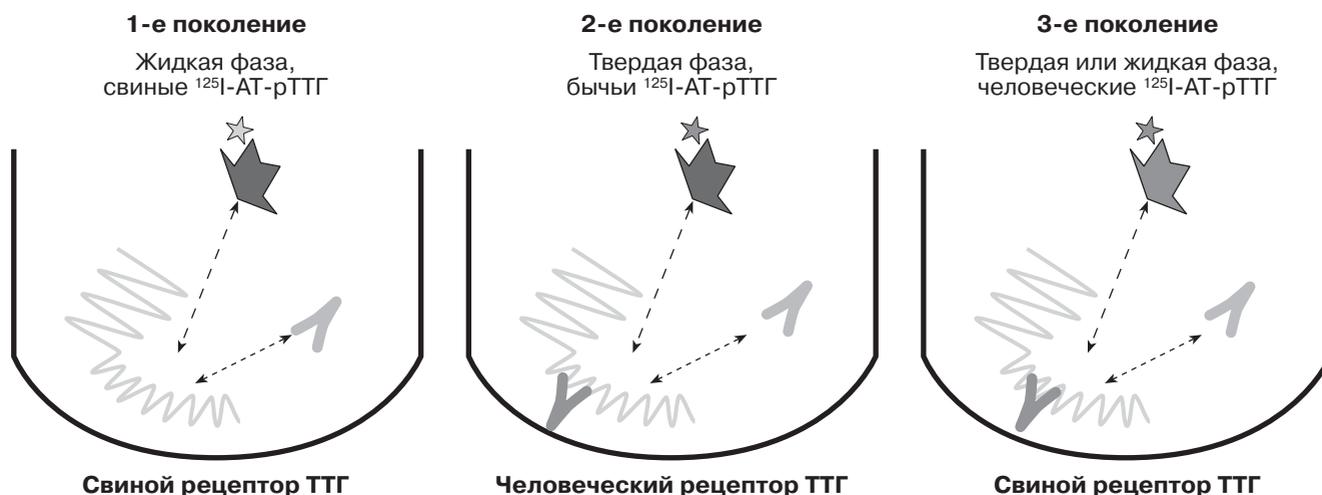


Рис. 1. Схема определения уровня ТВП тестами трех поколений.

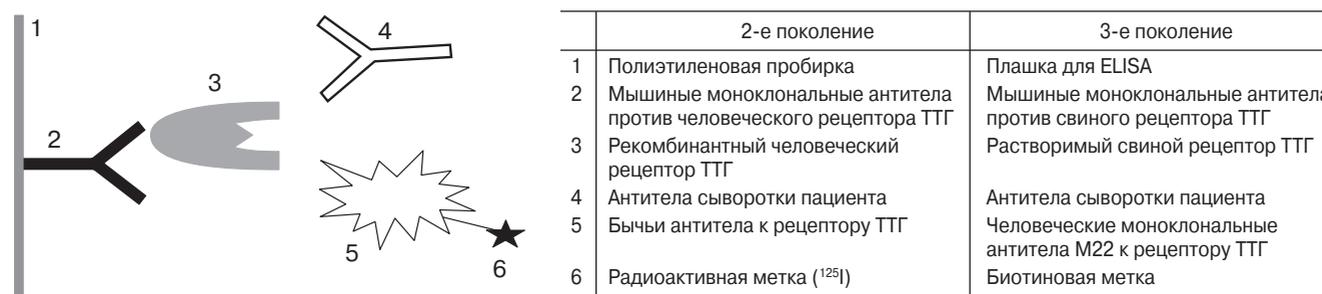


Рис. 2. Схема отличия определения уровня ТВП тестами 2-го и 3-го поколений [21].

при этом в систему добавляется меченое бычье антитело к рТТГ, которое конкурирует за связывание (иммобилизацию на твердой фазе) с антителами сыворотки пациента. Специфичность и чувствительность этих тестов очень высоки и достигают 99% [4].

Тесты **3-го поколения** – исследования ELISA, в которых со свиным рТТГ конкурируют меченое моноклональное человеческое антитело к рТТГ (М22) и антитела сыворотки пациента. Свиной рецептор может быть как фиксированным, так и находящимся в жидкой фазе. Чувствительность и специфичность этих тестов в диагностике БГ аналогичны таковым для тестов 2-го поколения [21], что, собственно, и ставит под сомнение выделение их в 3-е поколение.

Переход от использования ТВИ-тестов 1-го поколения ко 2-му ознаменовал существенный прогресс в лабораторной диагностике тиреотоксикоза. Тесты 2-го поколения начали использоваться в 1999 году, когда компания BRAHMS выпустила системы “DYNtest TRAK human”, а затем “LUMitest TRAK human”, использовавшие соответственно методики РИА и ELISA. В дальнейшем появились тесты, ис-

пользующие человеческие моноклональные антитела М22, которые после публикации ряда исследований [25] некоторыми авторами стали обозначаться как тесты 3-го поколения, хотя другие исследования не выявили каких-либо клинически значимых различий между указанными методиками [21, 32].

На сегодняшний день это два наиболее часто используемых метода определения уровня ТВП, в связи с чем имеет смысл кратко остановиться на их сравнительной характеристике. Во-первых, следует отметить, что тесты используют разные лиганды и **в обоих из них присутствуют лиганды как человеческого, так и животного происхождения**, что свидетельствует о том, что **качественные различия между тест-системами не так велики**. В системе 2-го поколения используются человеческий рТТГ и меченые бычьи антитела к нему, тогда как в системе 3-го поколения (ТВИ-М22) – наоборот, меченые моноклональные человеческие антитела и свиной рТТГ (рис. 2). Прямой сравнительный анализ [21] двух обсуждаемых тестов показал, что они оба имеют высокие и практически одинаковые чувствительность и специфичность: ТВИ 2-го поколения (“DYNtest TRAK

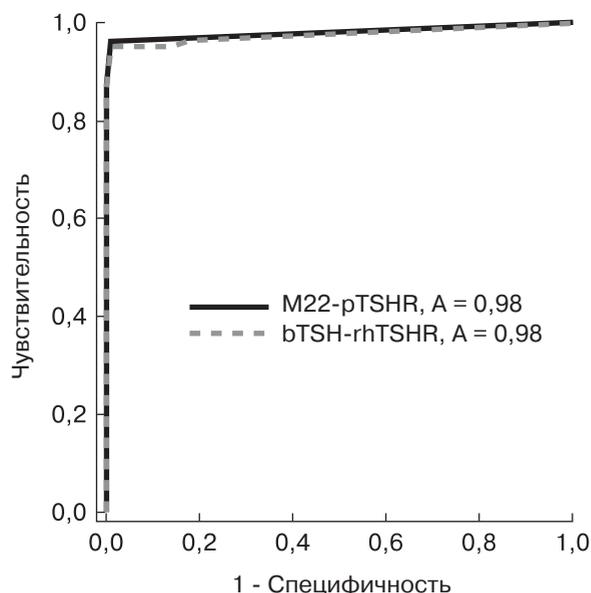


Рис. 3. Характеристические кривые (ROC-curve) соотношения чувствительности и специфичности для ТВИ-тестов 2-го (bTSH-rhTSHR) и 3-го поколений (M22-pTSHR) (A – площадь под кривой) [21].

human”) – 95,3% и 99%, аТВИ-M22 – 94,3% и 99% соответственно, при этом площади под характеристическими кривыми для тестов не отличались (рис. 3). При таких показателях ТВИ не были выявлены примерно у 5% пациентов с предполагаемой БГ как одним, так и другим методом. Наряду с этим было показано, что коэффициент вариации оказался ниже для ТВИ 2-го поколения (3,8%) по сравнению с ТВИ-M22 (9,5%), что делает первый тест более ценным для динамического наблюдения. Кроме того, значительная разница в абсолютных показателях уровня ТВИ, измеренных двумя тестами у одного и того же пациента, диктует необходимость использовать для динамического наблюдения конкретного пациента какой-то один из них.

В 2012 году был опубликован **метаанализ исследований**, сравнивающих клиническую значимость определения уровня ТВИ при помощи тестов 2-го и 3-го поколений. В него были отобраны результаты 21 исследования, которые отвечали критериям отбора. По данным объединенного анализа этих исследований, чувствительность и специфичность для ТВИ-2 составили 97,1% и 97,4%, а для ТВИ-3 – 98,3% и 99,2% соответственно. В результате был сделан вывод о том, что оба теста имеют очень высокую чувствительность и специфичность, различия между ними не имеют клинического значения и оба они без каких-либо предпочтений рекомендуются к использованию [29].

Клинические аспекты определения антител к рецептору ТТГ

Исследование АТ-рТТГ используется в клинической практике для решения следующих задач:

1. Дифференциальная диагностика между БГ и другими заболеваниями, протекающими с синдромом тиреотоксикоза (функциональная автономия ЩЖ; деструктивный тиреотоксикоз).
2. Оценка вероятности развития ремиссии БГ при планировании и на момент окончания курса консервативной тиреостатической терапии.
3. Оценка активности эндокринной орбитопатии.
4. Оценка риска развития неонатального тиреотоксикоза у детей, рожденных женщинами с БГ.

АТ-рТТГ, в отличие антител к ТПО (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ), специфичны для БГ. На момент постановки диагноза ТВИ можно обнаружить у 75–85% больных с помощью ТВИ-тестов 1-го поколения и почти у 99% пациентов при помощи тестов 2–3-го поколения. Среди здорового населения их регистрируют только в 1% случаев [4]. При других аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, в первую очередь при АИТ, по данным одних исследований, они вообще не выявляются, по данным других – встречаются примерно в 6% случаев [28]. В этой связи следует иметь в виду два момента. Во-первых, планирование исследований по оценке чувствительности и специфичности АТ-рТТГ всегда сталкивается с проблемой “золотого стандарта”. Одного какого-то точного критерия, относительно которого можно было бы рассчитать чувствительность и специфичность, не существует, поскольку диагноз БГ базируется на комплексе данных. Им могла бы быть ЭОП, но у существенной части пациентов она отсутствует. Например, на каком основании сделан указанный выше вывод о том, что примерно у 5% пациентов с БГ отсутствуют ТВИ (тесты 2–3-го поколения)? То есть на каком основании сделан вывод, что у этих 5% пациентов именно БГ, а не другое заболевание, протекающее с тиреотоксикозом? Вряд ли речь идет о пациентах с ЭОП, которая патогномична для БГ. На сегодняшний день, учитывая изложенное выше, скорее имеет смысл идти от обратного, то есть рассчитывать чувствительность и специфичность результатов тех или иных диагностических тестов относительно уровня ТВИ (тесты 2–3-го поколения) или ТSAb (биологические методы). Во-вторых, при анализе данных следует учитывать, что фактически очень у многих пациентов аутоиммунные заболевания ЩЖ сосуществуют: так, при БГ у многих (если не у всех) пациентов в ткани ЩЖ может быть выявлена лимфоидная инфильтрация, которая явля-

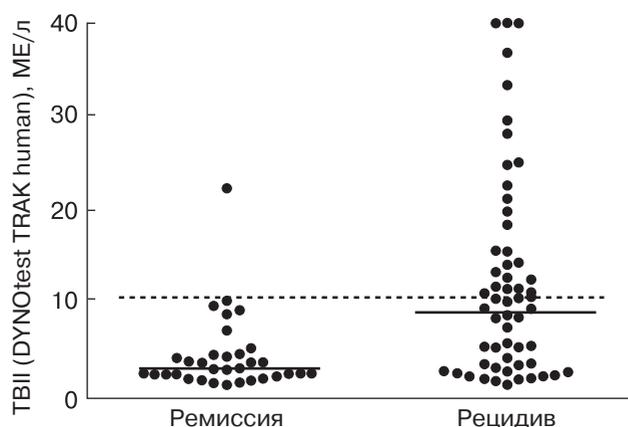


Рис. 4. Прогноз рецидива БГ после курса тиреостатической терапии в зависимости от исходного уровня ТВII [25].

ется морфологическим проявлением АИТ, другой вопрос, что она не имеет клинического значения. В этой связи ситуации, когда в отдельных случаях у пациентов с АИТ выявляются ТВII, как правило в “серой зоне”, вполне объяснимы.

Одной из наиболее актуальных клинических проблем, которую позволяет решить определение АТ-рТТГ, является **дифференциальная диагностика БГ** и других заболеваний ЩЖ, протекающих с тиреотоксикозом. В этом плане опубликовано достаточно много исследований с примерно сходными результатами, которые по сути отражают те показатели чувствительности и специфичности различных методов определения АТ-рТТГ, которые обсуждались выше.

Так, в одно из исследований [22] были включены 106 пациентов с БГ и 94 пациента с многоузловым токсическим зобом (МТЗ), при этом диагноз был исходно установлен на основании клинических и инструментальных данных. ТВII определялись у 67,9% (ТВII-тесты 1-го поколения) и у 95,3% пациентов (ТВII-тесты 2-го поколения). Более интересно, что среди пациентов с исходным диагнозом МТЗ у 9% были выявлены ТВII при помощи тестов 1-го поколения и у 17% – при помощи тестов 2-го поколения. Таким образом, определение уровня ТВII позволило поменять нозологический диагноз с МТЗ на БГ практически у каждого пятого пациента, а в данном случае это очень важно, поскольку подходы к лечению этих двух заболеваний могут отличаться. Кроме того, можно сделать вывод о том, что дифференциальная диагностика БГ, которая базируется на одних только клинических данных (наличие или отсутствие узловых образований и пр.), обладает недостаточной точностью по сравнению с обследованием, включающим оценку уровня ТВII методами 2–3-го поколения.

Вторым, не менее важным моментом является **оценка вероятности ремиссии БГ** при планировании длительной консервативной тиреостатической терапии. В общей группе пациентов с БГ, если речь идет о впервые выявленном заболевании, относительно небольшом зобе и нетяжелом тиреотоксикозе, вероятность ремиссии после 12–18-месячного курса тиреостатической терапии составляет около 25%, при этом существенной части пациентов можно было бы сразу назначить радикальное лечение, если бы в нашем распоряжении были более точные маркеры будущей иммунологической ремиссии заболевания. Теоретически в качестве прогностического критерия могут выступать уровень АТ-рТТГ перед началом лечения, изменения уровня антител в процессе анти-тиреоидной терапии и их уровень в конце лечения. Согласно мнению большинства исследователей, уровни ТВII и TSAб перед началом анти-тиреоидной терапии в общей группе пациентов недостаточно хорошо коррелируют с частотой рецидивов после окончания лечения [18, 23]. Судя по всему, это связано с тем, что высокий уровень ТВII с большой вероятностью свидетельствует о будущем рецидиве, в то время как относительно низкий уровень ТВII его не исключает тоже с немалой вероятностью. Тем не менее в одном из исследований [25] при проспективном наблюдении 93 пациентов на фоне курса тиреостатической терапии выяснилось, что специфичность определения ТВII (“DYNOfest TRAK human”) с точкой разделения в 10 МЕ/л в плане прогноза рецидива тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии составила 97%; в частности, ремиссия БГ развилась только у 1 из 29 пациентов с уровнем ТВII выше 10 МЕ/л (рис. 4). Другими словами, для дифференциальной диагностики БГ и прогноза ремиссии имеет смысл **использование разных точек разделения уровня ТВII**: в первом случае – точка разделения, предложенная производителем (1 МЕ/л для “DYNOfest TRAK human”), а во втором – более высокий показатель (около 10 МЕ/л для “DYNOfest TRAK human”).

Для оценки вероятности развития ремиссии может быть использована и **динамика изменения уровня АТ-рТТГ** у пациентов, получающих терапию тиреостатиками. V. Michelangeli и соавт. изучали сыворотки 85 пациентов с БГ, которым был назначен курс анти-тиреоидных препаратов. Средняя продолжительность лечения составила 18 мес (12–20 мес). Уровни ТВII (2-е поколение) оценивались перед началом лечения, спустя 6, 12 и 18 мес после его начала. Из 85 пациентов только 39 (46%) достигли стойкой ремиссии, а у 46 больных (54%) развился рецидив. Авторы отмечают особенность динамики изменений уровня ТВII (рис. 5) в процессе лечения: у па-

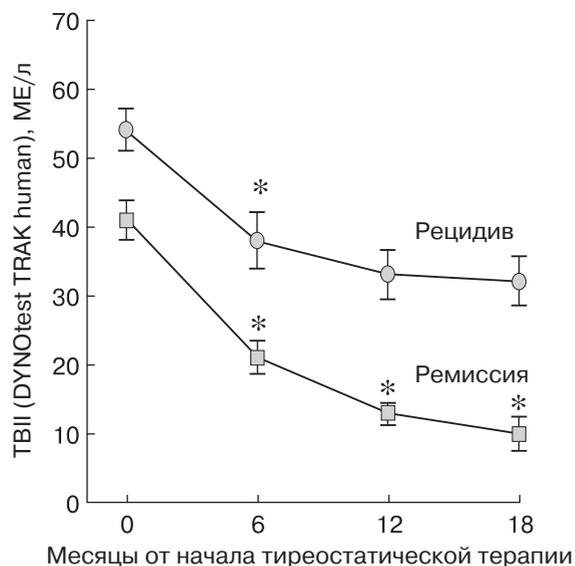


Рис. 5. Динамика уровня ТВП на фоне тиреостатической терапии у пациентов с последующим развитием рецидива и ремиссии БГ [15].

пациентов, достигших стойкой ремиссии, уровни ТВП неуклонно снижались на протяжении как минимум 12 мес, тогда как у пациентов с возникшим рецидивом в период с 6-го по 12-й месяц лечения уровни антител практически не изменялись. Если уровень ТВП снижался до контрольной отметки в течение первых 12 мес терапии, то вероятность достижения стойкой ремиссии составляла 73% [15].

Наиболее очевидным прогностическим фактором рецидива тиреотоксикоза при БГ является уровень АТ-рТТГ в конце курса лечения. Считается, что наличие АТ-рТТГ после окончания антитиреоидной терапии несет более чем 90%-ный риск развития рецидива в течение последующих нескольких лет. В то же время, отсутствие АТ-рТТГ в конце лечения имеет небольшую прогностическую ценность, поскольку тиреотоксикоз все равно рецидивирует у 25–40% таких пациентов [18, 23].

Еще одной возможностью, которую открывает определение уровня АТ-рТТГ, является **объективизация оценки активности эндокринной орбитопатии** при БГ. Проблема оценки воспалительной активности ЭОП определяется тем, что терапия глюкокортикоидами оказывается эффективной только в активную фазу, при этом активность воспалительного процесса далеко не всегда коррелирует и совпадает по времени с клинически выявляемыми изменениями со стороны глаз (тяжесть ЭОП). В неактивную фазу ЭОП лечение глюкокортикоидами неэффективно, но при этом сопровождается характерными для него, порой тяжелыми, побочными эффектами. Оценка активности ЭОП – вопрос комплексный,

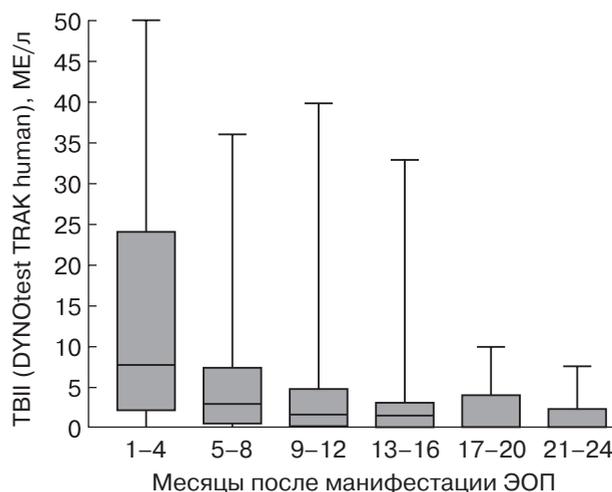
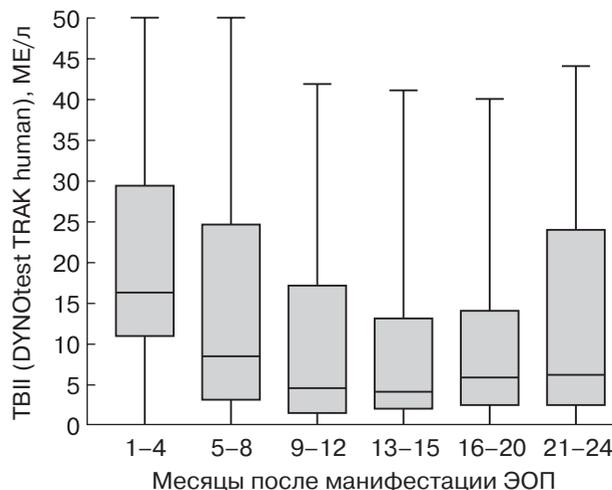


Рис. 6. Динамика уровня ТВП у пациентов с различным по характеру течением ЭОП [6].

и к ней привлекаются многие клинические, инструментальные и лабораторные методы, одним из которых может быть определение уровня АТ-рТТГ. Как уже указывалось выше, уровень ТВП положительно коррелирует с показателями шкалы клинической активности (CAS) ЭОП [12]. Таким образом, выявление у пациента высокого уровня ТВП в комплексе с другими данными (показатели CAS) может облегчить отбор пациентов для проведения терапии глюкокортикоидами. В исследовании А.К. Eckstein и соавт. уровень ТВП у пациентов с ЭОП оценивался исходно, а также через 8, 12, 16, 20 и 24 мес. Медиана уровня ТВП составила соответственно 16,3, 8,5, 4,5, 4,2, 5,2 и 6,1 МЕд/л при тяжелой ЭОП и 7,6, 3,0, 1,5, 1,2, 0,0 МЕд/л при ЭОП средней тяжести. Анализ динамики уровня ТВП и течения ЭОП показал, что исходный уровень ТВП оказался маркером тяжести ЭОП у половины пациентов (рис. 6) [6]. На основании полученных данных при помощи математическо-

Таблица 2. Точки разделения уровня АТ-рТТГ (метод 2-го поколения), позволяющие в зависимости от продолжительности анамнеза предположить легкое или тяжелое течение ЭОП [6]

Месяцы от манифестации ЭОП	Точка разделения уровня АТ-рТТГ для прогноза легкого течения ЭОП, МЕд/л	Точка разделения уровня АТ-рТТГ для прогноза тяжелого течения ЭОП, МЕд/л
1–4	5,7	–
5–8	2,6	8,8
9–12	1,5	5,1
13–16	1,5	4,8
17–20	1,5	2,8
21–24	1,5	2,8

го моделирования были получены точки разделения для уровня ТВП (тест 2-го поколения), которые, в зависимости от длительности анамнеза ЭОП, позволяют отнести пациента к группе с высоким или низким риском неблагоприятного прогноза ЭОП (табл. 2).

Следует отметить, что определение АТ-рТТГ может использоваться и с целью диагностики ЭОП в сомнительных случаях, когда предполагаемая ЭОП развивается на фоне нормальной функции ЩЖ (эутиреоидная БГ). Выявление при этом высокого уровня АТ-рТТГ, вероятно, свидетельствует в пользу БГ и определяет повышенный риск развития у такого пациента тиреотоксикоза. Здесь следует иметь в виду, что в отличие от поражения ЩЖ с развитием тиреотоксикоза в патогенезе ЭОП большее значение имеют факторы клеточного иммунитета. Тем не менее, по имеющимся данным, распространенность ЭОП среди пациентов с БГ увеличивается пропорционально увеличению у них уровня ТВП [6].

Наконец, еще одним возможным показанием для определения уровня АТ-рТТГ является прогнозирование риска развития **неонатального транзиторного тиреотоксикоза** у новорожденных, рожденных женщинами с БГ. Неонатальный транзиторный тиреотоксикоз (НТТ) развивается всего у 1% новорожденных от женщин с БГ, при этом он достаточно редко представляет серьезную опасность для ребенка, как внутриутробно, так и после рождения. Патогенез НТТ заключается в переносе ребенку ТSAb через плаценту от матери. Симптомы тиреотоксикоза у новорожденных включают: сердечную недостаточность, зоб, желтуху, повышенную раздражимость и тахикардию. Диагностика НТТ подразумевает определение у новорожденного (наиболее оптимально – в пуповинной крови) уровня ТТГ, св. Т₄ и Т₃. Спустя несколько недель после рождения материнские ТSAb постепенно элиминируются и у ребенка восстанавливается эутиреоз. Достаточно редко ребенку приходится назначать тиреостатические препараты для ликвидации НТТ. В ряде случаев признаки тиреотоксикоза могут быть выявлены у плода еще до родов. К ним относятся увеличение ЩЖ у плода

по данным УЗИ, тахикардия (более 160 уд/мин), задержка роста и повышение двигательной активности. В этих случаях беременной целесообразно назначение относительно большей дозы тиреостатика (200–400 мг ПТУ или 20 мг тиамазола), при необходимости в сочетании с левотироксином, для поддержания у нее эутиреоза. Следует помнить о том, что ТSAb продолжают достаточно длительно циркулировать у женщин, которым по поводу БГ проводилась аблативная терапия (тиреоидэктомия, терапия ¹³¹I). То есть у женщины уже нет ЩЖ, она получает заместительную терапию левотироксином, а у ее плода все равно сохраняется некий риск развития НТТ. Исходя из описанных патогенетических представлений, Международные клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности [5] следующим образом формулируют показания для определения уровня АТ-рТТГ у женщин с БГ на 22-й неделе беременности с целью отнесения новорожденного в группу повышенного риска развития НТТ:

1. Болезнь Грейвса с тиреотоксикозом во время беременности.
2. Болезнь Грейвса в анамнезе, по поводу которой до наступления беременности была предпринята тиреоидэктомия или терапия ¹³¹I.
3. Анамнез неонатального тиреотоксикоза при предшествовавших родах.
4. Повышение уровня АТ-рТТГ в прошлом.

В ситуации, когда у женщин с БГ не определяются АТ-рТТГ или когда им во время беременности на основании результатов гормонального исследования не требуется назначения тиреостатических препаратов, риск развития неонатальной дисфункции ЩЖ очень низок.

Список литературы

1. *Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А. и др.* Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба. Пробл. эндокринологии. 2005; 51 (4): 10–18.
2. *Adams D.D., Purves H.D.* Abnormal responses in the assay of thyrotropin. Proc. Univ. Otago Med. Sch. 1956; 34: 11–12.

3. *Ambesi-Impiombato F.S., Parks L., Coon H.G.* Culture of hormone dependent epithelial cells from rat thyroids. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1980; 77: 3455–3459.
4. *Costagliola S., Morgenthaler N.G., Hoermann R. et al.* Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 90–97.
5. *De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (8): 2543–2565.
6. *Eckstein A.K., Plicht M., Lax H. et al.* Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004; 61 (5): 612–618.
7. *Kamijo K., Murayama H., Uzu T. et al.* A novel bioreporter assay for thyrotropin receptor antibodies using a chimeric thyrotropin receptor (mc4) is more useful in differentiation of Graves' disease from painless thyroiditis than conventional thyrotropin-stimulating antibody assay using porcine thyroid cells. *Thyroid*. 2010; 20: 851–856.
8. *Kaneko T., Zor U., Field J.B.* Stimulation of thyroid adenyl cyclase activity and cyclic adenosine 3959-monophosphate by long-acting thyroid stimulator. *Metabolism*. 1970; 19: 430–438.
9. *Kasagi K., Konishi J., Arai K. et al.* A sensitive and practical assay for thyroid-stimulating antibodies using crude immunoglobulin fractions precipitated with polyethylene glycol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62: 855–862.
10. *Lee J., Jang H., Kim S. et al.* Diagnostic value of a chimeric TSH receptor (Mc4)-based bioassay for Graves' disease. *Korean J. Intern. Med.* 2011; 26: 179–186.
11. *Leschik J.J., Diana T., Olivo P.D. et al.* Analytical performance and clinical utility of a bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 139 (2): 192–200.
12. *Lytton S.D., Ponto K.A., Kanitz M. et al.* A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 95: 2123–2131.
13. *Manley S.W., Bourke J.R., Hawker R.W.* The thyrotrophin receptor in guinea-pig thyroid homogenate: Interaction with the long-acting thyroid stimulator. *J. Endocrinol.* 1974; 61: 437–445.
14. *Meek J.C., Jones A.E., Lewis U.J., Vanderlaan W.P.* Characterization of the long-acting thyroid stimulator of Graves' disease. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1964; 52: 342–349.
15. *Michelangeli V., Poon C., Taft J. et al.* The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid*. 1998; 8: 119–124.
16. *Nagayama Y., Wadsworth H.L., Russo D. et al.* Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin (TSH) receptor autoantibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 336–340.
17. *Onaya T., Kotani K., Yamada T., Ochi Y.* New in vitro tests to detect the thyroid stimulator in sera from hyperthyroid patients by measuring colloid droplet formation and cyclic AMP in human thyroid slices. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973; 36: 859–866.
18. *Orgiazzi J.* Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2000; 29: 339.
19. *Orgiazzi J., Williams D.E., Chopra I.J., Solomon D.H.* Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 42: 341–354.
20. *Pastan I., Roth J., Macchia V.* Binding of hormone to tissue: the first step in polypeptide hormone action. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1966; 56: 1802–1809.
21. *Pedersen I.B., Handberg A., Knudsen N. et al.* Assays for thyroid-stimulating hormone receptor antibodies employing different ligands and ligand partners may have similar sensitivity and specificity but are not interchangeable. *Thyroid* 2010; 20 (2): 127–133.
22. *Pedersen I.B., Knudsen N., Perrild H. et al.* TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2001; 55 (3): 381–390.
23. *Saravanan P., Dayan C.M.* Thyroid autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 30 (2): 315–337.
24. *Schott M., Hermsen D., Broecker-Preuss M. et al.* Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease: an international multicentre trial. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008; 71: 566–573.
25. *Schott M., Morgenthaler N.G., Fritzen R. et al.* Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Horm. Metab. Res.* 2004; 36 (2): 92–96.
26. *Smith Rees B., Hall R.* Measurement of thyrotropin receptor antibodies. *Methods Enzymol.* 1981; 74: 405–421.
27. *Smith Rees B., Hall R.* Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* 1974; 2: 427–431.
28. *Tamaki H., Amino N., Kimura M. et al.* Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 1382.
29. *Tozzoli R., Bagnasco M., Giavarina D., Bizzaro N.* TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. *Systematic review and meta-analysis. Autoimmun. Rev.* 2012; 12 (2): 107–113.
30. *Vitti P., Elisei R., Tonacchera M. et al.* Detection of thyroid-stimulating antibody using Chinese hamster ovary cells transfected with cloned human thyrotropin receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 499–503.
31. *Watson P.F., Aijan R.A., Phipps J. et al.* A new chemiluminescent assay for the rapid detection of thyroid stimulating antibodies in Graves' disease. *Clin. Endocrinol.* 1998; 49: 577–581.
32. *Zoephel K., Gruening T., Roggenbuck D. et al.* On specificity of 2nd generation TSH receptor autoantibody measurements. *Clin. Lab.* 2008; 54: 243–249.