



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр
глазных болезней
им. Гельмгольца

Возможности прогнозирования течения эндокринной офтальмопатии

Н.А. Петунина, д.м.н., проф.¹, Н.С. Мартиросян, к.м.н.¹,
Л.В. Трухина, к.м.н.¹, Е.В. Гончарова, к.м.н.¹, М.Э. Тельнова, к.м.н.¹,
С.В. Саакян², О.Г. Пантелеева²

Адрес для переписки: Нина Александровна Петунина, napetunina@mail.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В. и др. Возможности прогнозирования течения эндокринной офтальмопатии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 8–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-8-11

Цель исследования: изучить связь уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) и кальсеквестрину со степенью активности и тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП).

Материал и методы. В исследование включено 88 пациентов с болезнью Грейвса и/или ЭОП, у которых оценивали уровень антител к рецептору ТТГ и кальсеквестрину.

Результаты. Уровень антител к рецептору ТТГ оказался достоверно выше у лиц с болезнью Грейвса и ЭОП, чем у пациентов без ЭОП, – 21,2 против 15,1 мЕд/л ($p < 0,01$). Он положительно коррелировал со степенью активности ($r +0,391$, $p = 0,002$) и тяжести ($r +0,3$, $p = 0,021$) ЭОП.

Положительные антитела к кальсеквестрину достоверно чаще выявляли при активной ЭОП, чем при неактивной, – 87,5 и 50,0% ($p < 0,001$), а также при тяжелом течении ЭОП. Так, они были обнаружены у 100% пациентов с тяжелой ЭОП, у 68,1% – с ЭОП средней тяжести, у 46,2% – с ЭОП легкой степени ($p = 0,004$).

Заключение. Согласно полученным результатам, антитела к рецептору ТТГ и кальсеквестрину можно рассматривать в качестве иммунологических маркеров ЭОП, ее активности и тяжести.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, антитела к рецептору тиреотропного гормона, антитела к кальсеквестрину

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – хроническое аутоиммунное заболевание орбит, поражающее ретробульбарные ткани. Данная патология

нередко ассоциируется с болезнью Грейвса.

Патофизиологические механизмы ЭОП и ее связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной же-

лезы (ЩЖ) не до конца изучены. Офтальмопатия считается следствием аутоиммунной реакции с вовлечением сенсibilизированных Т-лимфоцитов и аутоантител к специфическим орбитальным или общим для ЩЖ и орбиты антигенам. В разное время в качестве мишени аутоиммунной реакции исследовались LATS, рецептор тиреотропного гормона (ТТГ), 55-, 64-(флафопротеин Fp), 95 кДа (белок постсинаптического уплотнения, относящийся к мембранным протеинам глазодвигательных мышц), G2s (фрагмент транскрипционного фактора FOXP1), кальсеквестрин (кальций-связывающий белок, расположенный в саркомере миофибрилл), коллаген XIII, экспрессируемый на мембране орбитальных фибробластов [1–3]. Большинство ученых считают, что ЭОП является следствием перекрестной реакции против рецептора ТТГ в ЩЖ и орбите [4].

На сегодняшний день роль антител к рецептору ТТГ в патогенезе и течения болезни Грейвса не вызывает сомнений [5]. Доказано их участие и в развитии ЭОП. Однако сведения об ассоциации уровня антител к рецептору ТТГ со степе-



нюю активности и тяжестью ЭОП противоречивы, так же как их прогностическая роль при данном заболевании [4, 6, 7].

Целью нашего исследования стала оценка роли антител к рецептору тиреотропного гормона и кальсеквестрину в манифестации и течении болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии.

Материал и методы

В перекрестное исследование включено 88 пациентов с болезнью Грейвса и/или ЭОП.

Диагноз «болезнь Грейвса» устанавливали на основании низкого уровня ТТГ и положительных антител к рецептору ТТГ на момент манифестации тиреотоксикоза. Эндокринную офтальмопатию диагностировали исходя из данных стандартного офтальмологического обследования в соответствии с рекомендациями Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (European Group on Graves' Orbitopathy – EUGOGO). Степень активности ЭОП устанавливали по CAS (Clinical Activity Score). Значения CAS от нуля до двух баллов соответствуют неактивной форме ЭОП, от трех до семи баллов – активной. Тяжесть ЭОП оценивали по классификации EUGOGO.

Уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина определяли при проведении иммунохимического анализа с использованием наборов Beckman Coulter (США). Антитела к рецептору ТТГ выявляли с помощью иммуноферментного анализа с применением лабораторного набора DRG (США). Антитела к кальсеквестрину определяли качественно методом иммуноферментного анализа с использованием набора CUSABIO (Китай).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21 и программ статистического анализа Microsoft Excel 2010 с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрических тестов Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни, линейного корреляционного анализа с опреде-

лением коэффициента Пирсона, ROC-анализа.

Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 88 пациентов женщин было 58. Средний возраст больных – $46,8 \pm 13,5$ года.

У 74 диагностирована ЭОП, у 14 – болезнь Грейвса без клинических признаков ЭОП. У 54,1% установлена активная форма ЭОП, у 45,9% – неактивная. По степени тяжести заболевания пациенты распределялись следующим образом: 17,6% – с легким течением, 63,5% – средней тяжести, 18,9% – с тяжелым. В последнем случае ЭОП осложнялась оптической нейропатией.

Глюкокортикостероидную терапию ЭОП ранее получили 41,9% больных.

В зависимости от вовлеченности ретробульбарных тканей в аутоиммунный процесс пациенты с ЭОП были разделены на три подгруппы. Первая подгруппа (13,5%) – с миогенной формой ЭОП и преимущественным вовлечением глазодвигательных мышц с различной степенью двоения при минимальном экзофтальме и отсутствии периорбитальных отеков. Вторая (8,1%) – с отечной формой ЭОП и преимущественным вовлечением ретробульбарной клетчатки с выраженным экзофтальмом, периорбитальными отеками в отсутствие признаков поражения глазодвигательных мышц по данным компьютерной томографии. Третья подгруппа (78,4%) – смешанная форма ЭОП. Пациенты были отнесены к этой подгруппе на основании результатов офтальмологического осмотра. Наиболее частыми признаками и симптомами офтальмопатии стали ретракция верхних век (84,9%), отек век (84,3%) и экзофтальм (76,9%).

Среди 74 пациентов с ЭОП у 59 имела место болезнь Грейвса, у пяти – аутоиммунный тиреозидит, у десяти – эутиреоидная болезнь Грейвса. При сравнении трех подгрупп более легкое течение офтальмопатии отмечалось во второй и третьей.

Из анамнеза установлено, что из 88 больных 27 (30,7%) курили, пятеро (5,7%) отказались от табакокурения до манифестации или сразу после диагностики тиреотоксикоза, 56 (63,6%) не курили. Доля курящих была достоверно выше в группе с болезнью Грейвса и ЭОП – 43,5% ($p = 0,02$).

У 17% выявлена наследственная предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ.

Уровень антител к рецептору ТТГ оказался достоверно выше в группе с болезнью Грейвса и ЭОП, чем в группе без ЭОП, – 21,2 и 15,1 мЕд/л ($p < 0,01$). При этом у пациентов с ЭОП он положительно коррелировал со степенью активности ($r + 0,391$, $p = 0,002$) и тяжести ($r - 0,3$, $p = 0,021$) процесса. Достоверных различий по уровню антител к рецептору ТТГ в подгруппах пациентов с преимущественно отечной, миогенной или смешанной формой ЭОП не установлено.

У пациентов с активной, ранее не леченной ЭОП ($n = 26$) оценивался уровень антител к рецептору ТТГ до начала, через три, шесть и 12 месяцев пульс-терапии метилпреднизолоном. За период наблюдения 18 (69,2%) больных ответили на лечение. У 8 (30,8%) сохранялись признаки активной ЭОП. Прогностическую ценность определения антител к рецептору ТТГ на фоне иммуносупрессивной терапии устанавливали с помощью ROC-анализа. Уровень антител к рецептору ТТГ более 28,8 Ед/л до начала терапии с чувствительностью 85,7% и специфичностью 77,8% ассоциировался с низкой эффективностью иммуносупрессивной терапии ($p = 0,004$). Уровень антител к рецептору ТТГ более 10,1 Ед/л через три месяца ($p = 0,005$), 5,1 Ед/л через шесть ($p = 0,003$) и более 8,2 Ед/л через 12 месяцев ($p = 0,001$) также был связан с риском отрицательного ответа на лечение.

Частота обнаружения антител к кальсеквестрину также была достоверно выше у пациентов с ЭОП, чем у лиц без ЭОП, – 70,3 против 7,1% ($p < 0,001$). На-



В большинстве случаев диагностика ЭОП не вызывает трудностей. Тактика ведения пациентов определяется степенью тяжести и активности заболевания. Таковая, согласно рекомендациям EUGOGO, устанавливается по CAS на основании офтальмологического осмотра. Иммуносупрессивная терапия эффективна лишь в активную фазу. Своевременное ее проведение позволяет снизить активность и тяжесть ЭОП, а также избежать последствий, значительно снижающих качество жизни пациента

личие положительных антител к кальсеквестрину не зависело от тиреоидного статуса. Среди пациентов с ЭОП встречаемость антител к кальсеквестрину зависела от активности и тяжести заболевания. Так, они определялись у 87,5% пациентов с активной ЭОП и 50,0% – с неактивной ($p < 0,001$). При высокоактивной ЭОП (пять – семь баллов по CAS) они определялись в 100% случаев, низкоактивной (три-четыре балла по CAS) – в 84,8% ($p < 0,001$). Положительные антитела выявлены у 100% пациентов с тяжелой формой ЭОП, у 68,1% – с ЭОП средней тяжести, у 46,2% – с легкой формой ЭОП ($p = 0,004$).

Нами не установлена ассоциация антител к кальсеквестрину с нарушениями функций глазодвигательных мышц. Речь, в частности, идет о диплопии и ограничении подвижности глаз.

В подгруппах пациентов с преимущественно отечной, миогенной и смешанной формами ЭОП также не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости положительных антител к кальсеквестрину. Тем не менее антитела определялись у 75,5% пациентов с клиническими признаками ограничения подвижности глазодвигательных мышц и 57,1% – без признаков дисфункции.

Обсуждение результатов

Эндокринная офтальмопатия представляет собой сложную междисциплинарную проблему, в решении которой принимают участие различные специалисты:

эндокринологи, офтальмологи, хирурги, радиологи, специалисты по пластической хирургии. Тесная связь между аутоиммунными патологиями щитовидной железы и ЭОП предполагает общий патогенез, но разную генетическую обусловленность.

В большинстве случаев диагностика ЭОП не вызывает трудностей. Тактика ведения пациентов с ЭОП определяется степенью тяжести и активности заболевания [8]. На сегодняшний день объективные критерии активности ЭОП отсутствуют. Таковая, согласно рекомендациям EUGOGO, устанавливается по CAS на основании офтальмологического осмотра [9]. Иммуносупрессивная терапия эффективна лишь в активную фазу. Своевременное ее проведение позволяет снизить активность и тяжесть заболевания, а также избежать тяжелых последствий, значительно снижающих качество жизни пациента [10].

Согласно результатам нашего исследования, определение антител к кальсеквестрину высоко специфично в отношении ЭОП. Ни в зарубежных исследованиях [11, 12], ни в нашем исследовании не получено достоверной разницы между пациентами с преимущественно миогенной и отечной формами ЭОП. В нашей работе это можно объяснить небольшим числом групп с изолированной формой ЭОП. Кроме того, у большинства пациентов определялись увеличенные глазодвигательные мышцы в отсут-

ствии признаков их дисфункции. В нашем исследовании частота выявления положительных антител оказалась выше у пациентов с поражением глазодвигательных мышц (двоением и/или нарушением подвижности глазодвигательных мышц). Однако разница в группах не достигла статистической значимости. Нами была выявлена связь между антителами к кальсеквестрину и активностью, тяжестью ЭОП. Поэтому антитела к кальсеквестрину можно рассматривать не только в качестве иммунологического маркера ЭОП, но и в качестве маркера ее активности и тяжести.

Если для болезни Грейвса прогностическая значимость антител к рецептору ТТГ достаточно изучена и определены пороговые значения для стратификации риска ремиссии и рецидива, то для ЭОП таковые мало изучены и остаются предметом дискуссий. В ходе нашего проспективного наблюдения 26 пациентов с активной ЭОП через 12 месяцев у 18 зафиксирована стабильно неактивная ЭОП, у восьми – активная. При сравнении уровня антител к рецептору ТТГ у ответивших и не ответивших на иммуносупрессивное лечение достоверные различия наблюдались во всех временных точках: до начала лечения, через три, шесть и 12 месяцев. Проведенный ROC-анализ с высокой чувствительностью и специфичностью позволил выявить прогностические точки. Уровень антител к рецептору ТТГ выше 28,8 Ед/л перед началом терапии, выше 10,1 Ед/л через три месяца, более 5,1 Ед/л через шесть месяцев и более 8,2 Ед/л через 12 месяцев указывал на отрицательный исход лечения. Таким образом, антитела к рецептору ТТГ и их уровень имеют высокую ценность в отношении тяжести течения болезни Грейвса, осложненной ЭОП. Они определяют не только риск более тяжелого и активного течения ЭОП, но и исходы иммуносупрессивной терапии [4, 13–15].



Литература

1. Tani J., Wall J.R. Autoimmunity against eye-muscle antigens may explain thyroid-associated ophthalmopathy // CMAJ. 2006. Vol. 175. № 3. P. 239.
2. Wall J.R., Lahooti H. Pathogenesis of thyroid eye disease – does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? // Endokrynol. Pol. 2010. Vol. 61. № 2. P. 222–227.
3. Al-Ansari F., Lahooti H., Stokes L. et al. Correlation between thyroidal and peripheral blood total T cells, CD8+ T cells, and CD8+ T-regulatory cells and T-cell reactivity to caldesmon and collagen XIII in patients with Graves' ophthalmopathy // Endocr. Res. 2018. Vol. 43. № 4. P. 264–274.
4. Kampmann E., Diana T., Kanitz M. et al. Thyroid stimulating but not blocking autoantibodies are highly prevalent in severe and active thyroid-associated orbitopathy: a prospective study // Int. J. Endocrinol. 2015. Vol. 2015. ID 678194.
5. Matthews D.C., Syed A.A. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease // Eur. J. Intern. Med. 2011. Vol. 22. № 3. P. 213–216.
6. Seo S., Sánchez Robledo M. Usefulness of TSH receptor antibodies as biomarkers for Graves' ophthalmopathy: a systematic review // J. Endocrinol. Invest. 2018. Vol. 41. № 12. P. 1457–1468.
7. Subekti I., Boedisantoso A., Moeloek N.D. et al. Association of TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, and thyroid blocking antibody with clinical activity score and degree of severity of Graves ophthalmopathy // Acta Med. Indones. 2012. Vol. 44. № 2. P. 114–121.
8. Strianese D. Update on Graves disease: advances in treatment of mild, moderate and severe thyroid eye disease // Curr. Opin. Ophthalmol. 2017. Vol. 28. № 5. P. 505–513.
9. Perros P., Hegedüs L., Bartalena L. et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement // Orphanet J. Rare Dis. 2017. Vol. 12. № 1. P. 72.
10. Wiersinga W.M. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5. № 2. P. 134–142.
11. Gopinath B., Musselman R., Adams C.L. et al. Study of serum antibodies against three eye muscle antigens and the connective tissue antigen collagen XIII in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy: correlation with clinical features // Thyroid. 2006. Vol. 16. № 10. P. 967–974.
12. Gopinath B., Musselman R., Beard N. et al. Antibodies targeting the calcium binding skeletal muscle protein caldesmon are specific markers of ophthalmopathy and sensitive indicators of ocular myopathy in patients with Graves' disease // Clin. Exp. Immunol. 2006. Vol. 145. № 1. P. 56–62.
13. Bahn R.S. Graves' ophthalmopathy // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 8. P. 726–738.
14. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H. et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 9. P. 3464–3470.
15. Kahaly G.J., Diana T., Glang J. et al. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 5. P. 1998–2004.

Possibilities of Predicting the Course of Graves' Ophthalmopathy

N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.¹, N.S. Martirosian, PhD¹, L.V. Trukhina, PhD¹, E.V. Goncharova, PhD¹, M.E. Telnova, PhD¹, S.V. Saakyan², O.G. Panteleeva²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Contact person: Nina A. Petunina, napetunina@mail.ru

Summary: the study was aimed at examining the association of the level of antibodies to the TSH receptor (TSH-r) and caldesmon with the degree of activity and severity of Graves' ophthalmopathy (GO).

Material and methods. The study included a total of 88 patients with Graves' disease (GD) and/or GO. The levels of TSH-r antibodies and caldesmon were measured in all patients.

Results. The TSH-r antibodies levels turned out to be significantly higher in the group of patients with Graves' disease and GO (21.2 IU/l) compared with the group of patients without GO (15.1 IU/l), $p < 0.01$. The TSH-r antibodies level positively correlated with the degree of GO activity ($r = 0.391$, $p = 0.002$) and severity ($r = 0.3$, $p = 0.021$). Positive antibodies to caldesmon were encountered significantly more often in patients with active GO (87.5%) versus those with inactive GO (50.0%) ($p < 0.001$), as well as in patients with severe GO (100%) versus those with moderate GO (68.1%) and mild GO (46.2%), $p = 0.004$.

Conclusion. Hence, antibodies to the TSH receptor and caldesmon may be regarded as immunological markers of GO, indicators of its activity and severity.

Key words: Graves' disease, Graves' ophthalmopathy, antibodies to thyroid hormone receptor, antibodies to caldesmon