

◆ ОБЗОРЫ

© Д. Е. КОЛОДА, В. В. ФАДЕЕВ, 2005

УДК 616.441-008.61-078.33

Д. Е. Колода, В. В. Фадеев

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА—БАЗЕДОВА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

История вопроса

В 1956 г. D. Adams и H. Purves впервые обнаружили в сыворотке пациентов с болезнью Грейвса—Базедова (БГБ, диффузный токсический зоб) фактор, который стимулировал щитовидную железу, однако отличался по структуре от тиреотропного гормона (ТТГ). Суть их опыта состояла в том, что введение сыворотки пациентов с БГБ морским свинкам приводило к увеличению захвата радиоактивного йода щитовидной железой. Длительность действия обнаруженного фактора была больше, чем у ТТГ, в связи с чем он был назван LATS (англ. Long-acting thyroid stimulator — длительно действующий стимулятор щитовидной железы) [2]. J. McKenzie модифицировал этот опыт, предложив использовать мышей [43]. LATS начал рассматриваться как причина тиреотоксикоза при БГБ, а "метод McKenzie" определения LATS оставался методом выбора до начала 70-х годов XX века.

В 1964 г. выяснилось, что LATS относится к фракции IgG [35, 44]. Позднее LATS станет известен как TSI (англ. Thyroid stimulating immunoglobulins — иммуноглобулины, стимулирующие щитовидную железу) и TSAb (англ. Thyroid stimulating antibodies — антитела, стимулирующие щитовидную железу). Кроме того, оказалось, что LATS может быть адсорбирован экстрактом человеческой тиреоидной ткани [35]. Данное наблюдение позволило модернизировать "метод McKenzie", обладавший сравнительно низкой чувствительностью, и в дальнейшем разработать так называемый метод "LATS-protector" [3]. Этот метод компенсировал использование гетерологичного человеческого иммуноглобулина в опытах на мышах. В начале 70-х годов было показано, что сыворотка с LATS-протектором стимулирует функцию щитовидной железы человека *in vitro* [65] и *in vivo* [4]. В последнем исследовании D. Adams и соавт. сами себе вводили сыворотку от пациентов с БГБ, предварительно приняв внутрь радиоактивный йод.

В 1966 г. на мембране тироцита был обнаружен рецептор ТТГ (рТТГ) [55] и с этого момента началось его интенсивное изучение. В 1970 г. исследования показали, что LATS имитирует действие ТТГ, активируя аденилатциклазу, связанную с его рецептором [26, 37]. В 1973 г. Т. Опауа и соавт. инкубировали тонкие срезы человеческой щитовидной железы с сыворотками от пациентов с БГБ и оценивали формирование внутриклеточных коллоидных капель и накопление цАМФ [51]. Это изме-

рение цАМФ в тироцитах заложило основу для сегодняшних биологических методов *in vitro*, использующих культуры клеток щитовидной железы для обнаружения антител к рТТГ.

Применение срезов щитовидной железы человека стало одним из существенных недостатков метода, поэтому в 1976 г. вместо них было предложено использовать монослойные культуры тироцитов [58]. Человеческие тироциты сохраняли при низкой температуре, а затем инкубировали в бессоле-вой среде, что позволило значительно увеличить чувствительность метода [22, 27, 59, 72]. С помощью данной методики было показано, что динамика TSI может являться критерием эффективности лечения БГБ [1]. Позднее метод упростили, используя свиные тироциты и преципитацию антител на полиэтиленгликоле [28], но метод оставался недостаточно чувствительным.

Более успешным стало применение для определения TSAb культивированной линии тироцитов крысы (FRTL-5) [6, 74]. Исследования TSAb с помощью FRTL-5 обладали большей чувствительностью, чем TBI-исследования [29].

В то же время оказалось, что антитела, связывающиеся с рТТГ, могут не только стимулировать активность щитовидной железы, но и блокировать ее. В сыворотке некоторых пациентов с БГБ были обнаружены антитела, которые ингибировали активацию аденилатциклазной системы ТТГ [12, 24, 41, 52]. Эти антитела были названы TBAb или TSBAb (англ. TSH stimulation blocking antibodies — антитела, блокирующие ТТГ-стимуляцию).

В 1974 г. В. Rees Smith и R. Hall [61], а также S. Manley и соавт. [40] независимо друг от друга продемонстрировали, что TSAb конкурируют с ТТГ за связывание с его рецептором на мембранах тироцитов. Позднее В. Rees Smith и R. Hall описали радиорецепторный метод, основанный на конкурентном ингибировании связывания ТТГ, меченного ¹²⁵I, с рТТГ [62]. Благодаря своей относительной простоте данный метод — TBI (англ. TSH-binding inhibition — ингибирование связывания ТТГ) — был впоследствии принят множеством специалистов, а антитела, обнаруженные этим методом, были обозначены как TBII (англ. TSH-binding inhibitor immunoglobulins — иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ). Дальнейшие модификации и экономическая целесообразность сделали на сегодняшний день это исследование методом выбора для определения антител к рТТГ в большинстве клинических лабораторий.

В начале 80-х годов несколько исследователей обнаружили существование особой группы антител к рТТГ — TGAb (англ. — thyroid growth antibodies — антител, стимулирующих рост щитовидной железы) [11, 79]. Однако сейчас большинство ученых относят TGAb к группе TSAb [60].

Классификация антител к рТТГ

В настоящее время все антитела, имеющие сродство к рТТГ, принято обозначать как TRAb (англ. — thyroid receptor antibodies — антитела к рТТГ). Существует несколько вариантов классификаций TRAb, однако наиболее простой и логичной выглядит классификация, в которой выделяют только 2 группы антител к рТТГ [60]: TSAb — антитела, стимулирующие щитовидную железу; TSBAb — антитела, блокирующие ТТГ-стимуляцию щитовидной железы.

Данная классификация основана на влиянии, которое оказывают антитела на рТТГ и щитовидную железу в целом. TSAb стимулируют рТТГ, запуская аденилатциклазную (активируется аденилатциклаза) и инозитолфосфатную (активируется фосфолипаза А2) системы [10]. Продукция цАМФ увеличивается, далее повышается поглощение йода и синтез тиреоглобулина — так запускается механизм развития тиреотоксикоза. Одновременно происходит увеличение объема щитовидной железы. Выработка TSAb является причиной возникновения БГБ. TSBAb связываются с рТТГ, однако не оказывают при этом стимулирующего действия. Результатом этого является нарушение взаимодействия ТТГ со своим рецептором. Таким образом, в тироцитах снижается выработка цАМФ. Образование TSBAb является причиной развития некоторых случаев гипотиреоза. Существование других групп антител (TGAb, нейтральные антитела) окончательно не доказано и требует дальнейшего изучения.

Выделение группы ТВII (иммуноглобулинов, ингибирующих связывание ТТГ) связано с использованием метода ТВI. Данный метод выявляет антитела к рТТГ независимо от их функционального действия, поэтому в качестве ТВII могут выступать и TSAb, и TSBAb, и сумма этих антител.

Современные методики определения антител к рТТГ

На сегодняшний день определение антител к рТТГ проводят двумя принципиально различными способами (см. таблицу).

Вышеупомянутая клеточная линия тироцитов крысы (FRTL-5) содержит крысиный рТТГ, гетерологичный для человека. Именно это стало при-

чиной разработки новой клеточной линии СНО (англ. — chinese hamster ovary — яичник китайского хомячка), экспрессирующей рекомбинантный человеческий рТТГ [39, 46, 75]. Считается, что среди биологических методов применение клеточных линий СНО обладает наибольшими перспективами для использования в клинической практике [20, 53, 63]. Метод основан на количественном определении содержания цАМФ с помощью РИА в ответ на взаимодействие с антителами к рТТГ. Он позволяет дифференцировать TSAb и TBAb. По чувствительности метод значительно превосходит как биологические методы с использованием FRTL-5 [31, 75], так и ТВI-тесты 1-го поколения [13, 25, 48, 75]. Данный метод достаточно трудоемкий и занимает много времени, однако он считается "золотым стандартом" для исследования антител к рТТГ [60].

С целью упростить проведение исследования в генотип клеточных линий СНО был встроен ген цАМФ-зависимого фермента люциферазы. Увеличение аденилатциклазной активности клетки в результате взаимодействия с клеткой TSAb приводит к активизации люциферазы и образованию люциферина, обладающего свойством люминесцировать. Таким образом, содержание цАМФ возможно определить с помощью люцинометра [14, 78].

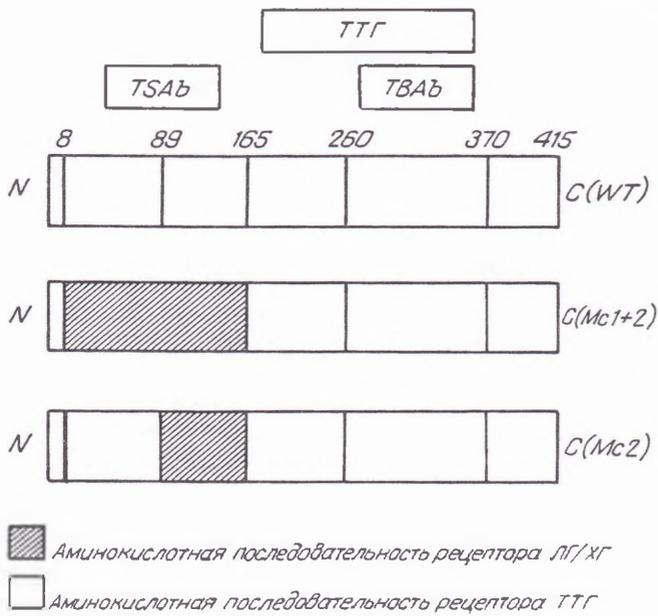
Определенный интерес вызывают исследования, изучавшие эпитопы взаимодействия рТТГ с самим ТТГ, TSAb и TBAb. Для этого были получены клетки-химеры СНО, в которых определенные участки человеческого рТТГ были заменены на гомологичные участки рецептора ЛГ/ХГ (лютеинизирующий гормон/хорионический гонадотропин). В результате выделено 2 клона химер: Mc1 + 2 (заменены аминокислотные участки 8—165) и Mc2 (заменены аминокислотные участки 90—165). Проведенные исследования показали, что взаимодействие TSAb с обыкновенным человеческим рТТГ (WT — wild type TSH-R) происходит преимущественно в области N-конца (участки 30—165), а ТТГ и TBAb — в области C-конца [5, 21, 34, 50, 67]. При использовании химер Mc1 + 2 и Mc2 активность TSAb снижается в отличие от ТТГ и TBAb, активность которых сохраняется [32, 33, 68] (рис. 1). Однако, помимо главного эпитопа связывания TSAb, существуют "минорные" эпитопы, расположенные за пределами N-конца, благодаря которым TSAb распознается химерами Mc1 + 2 и Mc2 в 13—22% сывороток пациентов с БГБ [32]. Наличие эпитопной гетерогенности TSAb может служить прогностическим критерием течения БГБ (см. далее). Эпитопная гетерогенность обнаружена и для TBAb [18].

Тем не менее в большинстве клинических лабораторий наиболее широко используются ТВI-тесты в силу своей простоты и сопоставимой информативности. Радиорецепторный метод ТВI требует использования 2 основных компонентов: рецептора ТТГ и самого ТТГ, меченого ¹²⁵I. В связи с тем что определенная часть антител к рТТГ является видоспецифичной, использование в системе человеческого рТТГ наиболее предпочтительно для исследования.

Ткань человеческой щитовидной железы труднодоступна, поэтому в качестве альтернативы ранее применяли растворенный свиной рТТГ [19, 62,

Методы определения антител к рТТГ

Методы	Принцип метода	Выделяемые группы антител
Биологические методы in vitro	Исследование функционального взаимодействия антител с рТТГ	TSAb и TBAb
ТВI	Исследование конкурентного ингибирования антителами связывания меченого ТТГ с рТТГ	ТВII



Тип рТТГ	ТТГ	ТSAb	ТBAb
WT	+	+	+
MC 1+2	+	-	-
MC2	+	-	-

Рис. 1. Эпитопы взаимодействия рецептора ТТГ с самим ТТГ, TSAb и TBAb (по M. Gupta [20] в модификации). Объяснения в тексте.

66]. В качестве ¹²⁵I-меченного лиганда лучше всего подошел очищенный бычий ТТГ, который обладает большей биологической активностью, чем человеческий ТТГ. Относительно низкая стоимость (по сравнению с биологическими методами) сделала ТВІ-тесты 1-го поколения широко распространенными в клинической практике, но они обладают рядом недостатков: не дифференцируются TSAb и TBAb; используется гетерологичный рТТГ (свиной); чувствительность меньше, чем у биологических методов [13, 25, 29, 48, 80]; результаты недостаточно коррелируют с активностью TSAb и данными клиники [20].

По данным различных исследований, около 10% пациентов с клинически явной БГБ имели отрицательные результаты при определении антител к рТТГ с помощью ТВІ-тестов 1-го поколения [23, 30]. Возможной причиной было использование гетерологичного свиного рТТГ, поэтому уже в конце 80-х годов появились первые работы, посвященные разработке клеточных линий СНО, экспрессирующих человеческий рТТГ, и их возможному применению для определения антител к рТТГ [38, 49, 54, 57]. Были разработаны линии клеток СНО, продуцирующие различное количество рецепторов к ТТГ: ~2 · 10⁶ рецепторов на 1 клетку для ТВІ-тестов с использованием растворенных рецепторов и ~16 · 10³ рецепторов на 1 клетку для ТВІ-тестов с использованием цельных клеток [8, 16, 25].

В 1999 г. начали применять ТВІ-тесты 2-го поколения: западногерманская фирма "B. R. A. H. M. S. Diagnostica" выпустила радиорецепторную тест-систему "DYNtest TRAKhuman" (рис. 2). В данной технологии используют человеческий рТТГ (экспрессируемый клеточной линией K562 leukemia), моноклональные антитела и специальные цилиндры из полистирола (coated tubes). Моноклональные антитела выстилают цилиндры, с их помощью фиксируются рецепторы ТТГ. Моноклональные антитела не препятствуют связыванию рТТГ ни с ТТГ, ни с ТВІІ [9]. ТВІ-тесты 2-го поколения существуют в двух вариантах: бычий ТТГ метят либо радиоактивным ¹²⁵I, либо хемилюминесцентным эфиром акридина. Преимущества ТВІ-тестов 2-го поколения следующее: используется человеческий рТТГ; чувствительность выше, чем у ТВІ-тестов 1-го поколения [9, 17, 64, 79], и практически такая же, как у биологических методов [42]; специфичность приближается к 100% [9, 17, 64].

Клинические аспекты определения антител к рТТГ

Исследование антител к рТТГ используют в клинической практике для решения 2 задач: проведения дифференциальной диагностики между БГБ и другими заболеваниями, протекающими синдромом тиреотоксикоза (прежде всего функциональной автономией щитовидной железы) и оценки вероятности развития рецидива/ремиссии у пациентов с БГБ, получающих длительную терапию тиреостатиками.

Антитела к рТТГ специфичны для БГБ. На момент диагноза ТВІІ можно обнаружить у 75–96% больных (с помощью ТВІ-тестов 1-го поколения), а TSAb — у 85–100%. Среди здорового населения их регистрируют в 1–2% случаев [9, 69]. ТВІ-тесты 2-го поколения определяют ТВІІ более, чем у 98% пациентов с БГБ [9, 42]. О наличии антител к рТТГ при других заболеваниях щитовидной железы в литературе имеются достаточно противоречивые данные. Так, при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) антитела к рТТГ определяли в 6% [71] и 60% случаев [7].

Наиболее актуальной клинической проблемой является дифференциальная диагностика болезни Грейвса и функциональной автономии (ФА) щитовидной железы, которая в йоддефицитных регионах не уступает по распространенности БГБ в ряду заболеваний, протекающих со стойким тиреоток-

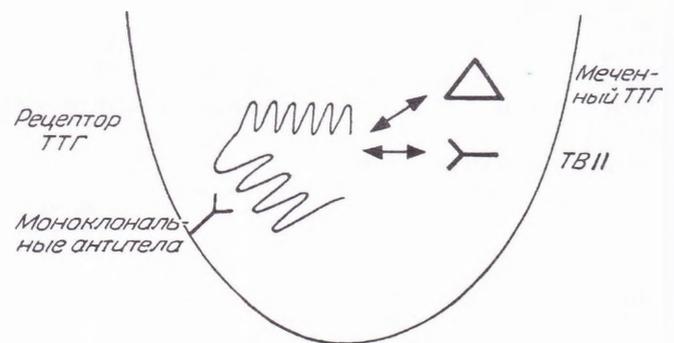


Рис. 2. Принципиальная схема ТВІ-метода 2-го поколения с использованием технологии "coated-tubes". Объяснения в тексте.

сикозом [36]. Подходы же к лечению этих двух заболеваний принципиально различаются — эффективность от длительной (18—24 мес) консервативной тиреостатической терапии можно ожидать только в отдельных группах пациентов с болезнью Грейвса и никогда при ФА. При ФА щитовидной железы антитела к рТТГ практически всегда отсутствуют. В настоящее время для проведения дифференциальной диагностики между ФА и БГБ наиболее целесообразно использовать ТВИ-тесты 2-го поколения.

Н. Wallaschofski и соавт. изучали сыворотки 21 пациента с диагнозом многоузлового токсического зоба (МТЗ), у которых с помощью ТВИ-тестов 1-го поколения не были выявлены ТВИ. При исследовании уровня ТВИ с помощью ТВИ-тестов 2-го поколения и уровня TSAb с помощью клеточной линии СНО (JP 26) было показано, что 11 (52%) из 21 пробы оказались TSAb-положительными, 10 из этих 11 проб к тому же оказались ТВИ-положительными, а 1 имела пограничный результат. Авторы сделали заключение о том, что эти 11 пациентов, несмотря на наличие многоузлового зоба, имели БГБ [77].

И. Pedersen и соавт. обследовали больных с впервые выявленным тиреотоксикозом. 106 пациентам был поставлен диагноз БГБ, 94 — МТЗ. Антитела к рТТГ оценивали с помощью ТВИ-тестов 1-го и 2-го поколения. Среди больных с исходно поставленным диагнозом БГБ ТВИ были выявлены у 67,9% (ТВИ-тесты 1-го поколения) и 95,3% (ТВИ-тесты 2-го поколения). Среди больных с диагнозом МТЗ ТВИ были выявлены у 9% (ТВИ-тесты 1-го поколения) и 17% (ТВИ-тесты 2-го поколения). В группах больных с МТЗ с наличием или отсутствием ТВИ по результатам ТВИ-тестов 2-го поколения объем щитовидной железы и число узлов по данным УЗИ не различались. Наличие ТВИ у значительной части больных с МТЗ (17%) авторы объясняют возможным развитием БГБ на фоне предрасполагающего многоузлового зоба [56].

Ж. Meller и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое включили 32 пациента с диагнозом диссеминированной ФА (вариант ФА, при котором в щитовидной железе отсутствуют "горячие" узлы, а гиперпродукция тиреоидных гормонов осуществляется рассредоточенными по всей железе автономными тироцитами) на основании обнаружения у них манифестного/субклинического тиреотоксикоза, отрицательных результатов ТВИ-тестов 1-го поколения и отсутствия эндокринной офтальмопатии. 5 больных получили хирургическое лечение до повторного исследования и 1 больной — после; 4 пациента прошли курс терапии радиоактивным йодом, 10 больных принимали тиреостатики, а 13 оставшимся лечение не проводили. На момент повторного исследования антител к рТТГ у 12 пациентов был эутиреоз, у 12 — субклинический тиреотоксикоз, а у 8 — манифестный. В результате с помощью ТВИ-тестов 2-го поколения у 7 (22%) из 32 больных были выявлены ТВИ, что позволило авторам сделать вывод о наличии у этих больных БГБ, а не ФА [45].

Результаты приведенных выше исследований свидетельствуют, во-первых, о том, что дифферен-

циальная диагностика БГБ и ФА, которая базируется только на клинических данных (наличие или отсутствие узловых образований и/или эндокринной офтальмопатии и др.), обладает недостаточной чувствительностью по сравнению с обследованием, включающим в себя оценку уровня ТВИ, а во-вторых, о большей чувствительности ТВИ-тестов 2-го поколения.

Определение антител к рТТГ может использоваться для оценки вероятности развития рецидива/ремиссии у пациентов с БГБ, получающих терапию тиреостатиками. Теоретически в качестве прогностического критерия могут выступать уровень антител перед началом лечения, изменения уровня антител в процессе антииреодной терапии или наличие антител в конце лечения. Согласно мнению большинства исследователей, уровни ТВИ и TSAb перед началом антииреодной терапии плохо коррелируют с частотой рецидивов после окончания лечения [42, 47, 53, 63, 73].

Тем не менее Р. Vitti и соавт. показали, что частота рецидивов после антииреодной терапии зависит от уровня антител к рТТГ на момент постановки диагноза, а также от возраста и размера зоба. Исследовали сыворотки 306 пациентов с БГБ, принимавших тиреостатики. У 194 (63,4%) из них в течение 3 лет после окончания лечения развился рецидив заболевания. Рецидивы наблюдались у 40 (85%) из 47 больных с высоким уровнем ТВИ (> 30 Ед/л) и у 54 (53%) из 101 больного с низким уровнем ТВИ (≤ 30 Ед/л). Ремиссия чаще наблюдалась у пациентов с низким уровнем ТВИ (≤ 30 Ед/л) и меньшим объемом щитовидной железы (≤ 40 мл), чем у пациентов с высоким уровнем ТВИ (> 30 Ед/л) и большим объемом щитовидной железы (> 40 мл) — в 43,3 и 9% случаев соответственно. В группе больных старше 40 лет с низким уровнем ТВИ (≤ 30 Ед/л) и объемом щитовидной железы < 40 мл частота ремиссии достигала 80% [76].

Исследование эпитопов взаимодействия TSAb с рТТГ также может использоваться для прогноза перед началом лечения и во время него. W. Kim и соавт. показали, что пациенты с эпитопной гетерогенностью TSAb достигают эутиреодного состояния быстрее и при использовании меньших доз тиреостатиков по сравнению с больными, у которых вырабатываются TSAb, связывающиеся лишь с главным эпитопом рТТГ [32, 33].

Для оценки вероятности развития рецидива/ремиссии проводятся исследования, анализирующие динамику уровня антител к рТТГ у пациентов, получающих терапию тиреостатиками. V. Michelangeli и соавт. изучали сыворотки 85 пациентов с БГБ, которым был назначен курс антииреодных препаратов. Средняя продолжительность лечения составила 18 мес (12—20 мес), средняя продолжительность наблюдения после окончания лечения — 30 мес (15 мес—5 лет). Критерием стойкой ремиссии заболевания было эутиреодное состояние на протяжении как минимум 15 мес. Уровни ТВИ и TSAb оценивали перед началом лечения, через 6, 12 и 18 мес после его начала. Из 85 пациентов только 39 (46%) достигли стойкой ремиссии, а у 46 (54%) развился рецидив. Средние первоначальные уровни ТВИ и TSAb в группе пациентов с рецидивом

(для ТВИ — 40 Ед/л в диапазоне от 4 до 77 Ед/л) были заметно выше, чем средние уровни ТВИ и TSAb перед началом лечения в группе пациентов, достигших ремиссии (для ТВИ — 56 Ед/л в диапазоне от 8 до 90 Ед/л). Однако только у 19 (68%) из 29 пациентов с первоначальным уровнем ТВИ > 60 Ед/л развился рецидив. Авторы отмечают важную особенность динамики уровня антител к рТТГ в процессе лечения: у пациентов, достигших стойкой ремиссии, уровни ТВИ и TSAb неуклонно снижались на протяжении как минимум 12 мес, тогда как у больных с возникшим рецидивом с 6-го по 12-й месяц лечения уровни антител практически не изменялись. Если уровень ТВИ снижался до контрольной отметки в течение первых 12 мес терапии, то вероятность достижения стойкой ремиссии составляла 73% [47].

N. Takasu и соавт. провели исследование уровней TSAb и ТВИ в сыворотках 58 пациентов с БГБ, получавших терапию тиреостатиками. Уровень антител оценивали до, во время лечения и после окончания терапии. В результате проведенного лечения у 52 пациентов TSAb и ТВИ перестали определяться в диагностических титрах, а у 6 больных уровни TSAb и ТВИ остались высокими. Различий в первоначальных уровнях TSAb и ТВИ у пациентов 1-й и 2-й групп не обнаружено. 39 из 52 больных 1-й группы достигли стойкой ремиссии (больше 1 года), тогда как у всех 6 пациентов 2-й группы после окончания лечения развился рецидив. У 44 пациентов 1-й группы уровни TSAb и ТВИ во время лечения снижались планомерно (подгруппа 1А), а у остальных 8 больных динамика уровней антител носила сложный характер (подгруппа 1Б). В подгруппе 1А ремиссии достигли 36 (82%) из 44 больных, а в подгруппе 1Б — только 3 (37%) из 8. Авторы делают вывод о том, что планомерное снижение уровней TSAb и ТВИ значительно чаще обеспечивает ремиссию, тогда как сложные изменения уровней антител, даже приводящие к их исчезновению, существенно увеличивают возможность рецидива [70].

Вместе с тем наиболее значимым считается определение антител к рТТГ в конце лечения. Считается, что наличие антител к рТТГ после окончания анти тиреоидной терапии несет почти 90% риск развития рецидива в течение последующих 3 лет. Однако у оставшихся 10% пациентов рецидив не развивается. Отсутствие антител к рТТГ в конце лечения имеет небольшую прогностическую ценность, поскольку болезнь рецидивирует у 25–40% таких пациентов [15, 53, 63, 73, 76].

Внедрение в клиническую практику высокочувствительных ТВИ-тестов 2-го поколения, судя по всему, существенно не увеличило точность прогноза. Так, D. Maugendre и С. Massart с помощью ТВИ-тестов 2-го поколения проводили исследование сывороток 140 пациентов с впервые выявленной БГБ. На момент постановки диагноза ТВИ были выявлены у 138 (98,6%) из 140 пациентов. После проведения 18-месячного курса лечения тиреостатиками ТВИ были обнаружены у 48 (34%) из 140 больных. В течение 3 лет после окончания лечения рецидив развился у 60 (43%) пациентов и соответственно 80 (57%) пациентов достигли стойкой ре-

миссии. Среди пациентов с рецидивом на момент окончания лечения ТВИ регистрировались у 36 (60%) из 60 больных, а среди пациентов, достигших 3-летней ремиссии, — лишь у 12 (15%) из 80. У 92 пациентов после окончания лечения ТВИ не выявлялись, однако у 24 (26%) из них развился рецидив [42].

Т. Zimmermann-Belsing и соавт. изучали сыворотки 129 пациентов с впервые выявленной БГБ, прошедших курс терапии тиреостатиками. После окончания лечения с помощью ТВИ-тестов 2-го поколения сыворотки исследовали на наличие ТВИ. В течение 2 лет рецидив заболевания наблюдался у 58 пациентов. При использовании точки разделения, равной 1,5 МЕ/л, выявление ТВИ несло 55% риск развития рецидива, а при использовании точки разделения 1 МЕ/л — 49% риск. У лиц, не имевших ТВИ в диагностическом титре после окончания анти тиреоидной терапии, рецидив развивался в 62 и 60% случаев соответственно [80].

Выводы

1. Радиорецепторный метод ТВИ в силу своей простоты, относительно низкой стоимости и сопоставимой с биологическими методами информативности в клинической практике является наиболее предпочтительным для определения антител к рТТГ.

2. ТВИ-тесты 2-го поколения обладают большей чувствительностью, чем ТВИ-тесты 1-го поколения, и почти 100% специфичностью.

3. Дифференциальная диагностика БГБ и ФА щитовидной железы должна проводиться с учетом уровня ТВИ, определенного с помощью ТВИ-тестов 2-го поколения.

4. На сегодняшний день в литературе имеются противоречивые данные в отношении определения уровня антител к рТТГ с целью оценки вероятности развития ремиссии/рецидива БГБ после терапии тиреостатиками. Поскольку прогностическая ценность выявления антител к рТТГ в диагностическом титре окончательно не определена, результаты данного теста надо интерпретировать в совокупности с результатами других диагностических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халангом Н. Д. Антитела, взаимодействующие с рецептором тиреотропного гормона при диффузном токсическом зобе: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1990.
2. Adams D. D., Purves H. D. // Proc. Univ. Otago Med. Sch. — 1956. — Vol. 34. — P. 11–12.
3. Adams D. D., Kennedy T. H. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1967. — Vol. 27. — P. 173–177.
4. Adams D. D., Fastier F. N., Howie J. B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 39. — P. 826–832.
5. Akamizu T., Inoue D., Kosugi S. et al. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 43–48.
6. Ambesi-Impombato F. S., Parks L. A. M., Coon H. G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1980. — Vol. 77. — P. 3455–3459.
7. Cho B. Y., Kim W. B., Chung J. H. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1995. — Vol. 43. — P. 465–471.
8. Costagliola S., Swillens S., Nocoli P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 1540–1544.
9. Costagliola S., Morgenthaler N. G., Hoermann R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 90–97.
10. Di Cerbo A., Di Paola R., Menzaghi C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3283–3292.

11. Drexhage H. A., Bottazzo G. F., Doniach D. et al. // *Lancet*. — 1980. — Vol. 2. — P. 287—292.
12. Endo K., Kasagi K., Konishi J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1978. — Vol. 46. — P. 734—739.
13. Endo T., Ohmori M., Ikeda M. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1992. — Vol. 186. — P. 1391—1396.
14. Evans C., Morgenthaler N. G., Lee S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 374—377.
15. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78. — P. 98—102.
16. Filetti S., Foti D., Costante G., Rapoport B. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72. — P. 1096—1101.
17. Giovanella L., Ceriani L., Garancini S. // *Quart. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 45. — P. 115—119.
18. Grasso Y. Z., Kim M. R., Faiman C. et al. // *Thyroid*. — 1999. — Vol. 9. — P. 531—537.
19. Gupta M. K. // *Autoimmune Diseases: Clinical Considerations and Laboratory Testing, Clinics in Laboratory Medicine* / Ed. S. D. Deodhar. — Philadelphia, 1988. — Vol. 8, N 2. — P. 303—323.
20. Gupta M. K. // *Clin. Chim. Acta.* — 2000. — Vol. 293. — P. 1—29.
21. Hidaka A., Ban T., Panesar N. S. et al. // *Thyroid*. — 1994. — Vol. 4. — P. 447—457.
22. Hinds W. E., Takai N., Rapoport B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1981. — Vol. 52. — P. 1204—1210.
23. Ilicki A., Gamstedt A., Karlsson F. A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74. — P. 1090—1094.
24. Irvine W. J., Lambert B.-A., Cullen D. R., Gordin R. // *J. Clin. Lab. Immunol.* — 1979. — Vol. 2. — P. 349—354.
25. Kakinuma A., Chazenbalk G. D., Jaume J. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2129—2134.
26. Kaneko T., Zor U., Field J. B. // *Metabolism*. — 1970. — Vol. 19. — P. 430—438.
27. Kasagi K., Konishi J., Iida Y. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 54. — P. 108—114.
28. Kasagi K., Konishi J., Arai K. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62. — P. 855—862.
29. Kasagi K., Hatabu H., Tokuda Y. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1988. — Vol. 117. — P. 365—372.
30. Kawai K., Tamai H., Matsubayashi S. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 43. — P. 551—556.
31. Kim M. R., Faiman C., Hoogwerf B. J., Gupta M. K. // *Endocr. Pract.* — 1997. — Vol. 3. — P. 337—343.
32. Kim W. B., Cho B. Y., Park H. Y. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1758—1767.
33. Kim W. B., Chung H. K., Lee H. K. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 1953—1959.
34. Kosugi S., Ban T., Kohn L. D. // *Mol. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 7. — P. 114—130.
35. Kriss J. P., Pleshakov V., Chien J. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1964. — Vol. 24. — P. 1005—1028.
36. Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 765—769.
37. Levey G. S., Pastan I. // *Life Sci.* — 1970. — Vol. 9. — P. 67—73.
38. Libert F., Lefort A., Gerard C. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 165. — P. 1250—1255.
39. Ludgate M., Perret J., Parmentier M. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 73. — P. R13—R18.
40. Manley S. W., Bourke J. R., Hawker R. W. // *J. Endocrinol.* — 1974. — Vol. 61. — P. 437—445.
41. Matsuura N., Yamada Y., Nohara Y. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1980. — Vol. 303. — P. 738—741.
42. Maugendre D., Massart C. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 2001. — Vol. 54, N 1. — P. 89—96.
43. McKenzie J. M. // *Endocrinology*. — 1958. — Vol. 63. — P. 372—382.
44. Meek J. C., Jones A. E., Lewis U. J., Vanderlaan W. P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1964. — Vol. 52. — P. 342—349.
45. Meller J., Jauho A., Hufner M. et al. // *Thyroid*. — 2000. — Vol. 10, N 12. — P. 1073—1079.
46. Michelangeli V. P., Munro D. S., Poon C. W. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 1994. — Vol. 40. — P. 645—652.
47. Michelangeli V. P., Poon C. W., Taft J. et al. // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8. — P. 119—124.
48. Murakami M., Miyashita K., Kakizaki S. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 133. — P. 80—86.
49. Nagayama Y., Kaufman K. D., Seto P., Rapoport B. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 165. — P. 1184—1190.
50. Nagayama Y., Wadsworth H. L., Russo D. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 88. — P. 336—340.
51. Onaya T., Kotani K., Yamada T., Ochi Y. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1973. — Vol. 36. — P. 859—866.
52. Orgiazzi J., Williams D. E., Chopra I. J., Solomon D. H. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1976. — Vol. 42. — P. 341—354.
53. Orgiazzi J. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2000. — Vol. 29, N 2. — P. 339—355.
54. Parmentier M., Libert F., Maenhaut C. et al. // *Science*. — 1989. — Vol. 246. — P. 1620—1622.
55. Pastan I., Roth J., Macchia V. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1966. — Vol. 56. — P. 1802—1809.
56. Pedersen I. B., Knudsen N., Perrild H. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 381—390.
57. Perret J., Ludgate M., Libert F. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 171. — P. 1044—1050.
58. Rapoport B. // *Endocrinology*. — 1976. — Vol. 98. — P. 1189—1197.
59. Rapoport B., Greenspan F. S., Filetti S., Pepitone M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1984. — Vol. 58. — P. 332—338.
60. Rapoport B., Chazenbalk G., Jaume J. C., McLachlan S. M. // *Endocr. Rev.* — 1998. — Vol. 19. — P. 673—716.
61. Rees Smith B., Hall R. // *Lancet*. — 1974. — Vol. 2. — P. 427—431.
62. Rees Smith B., Hall R. // *Methods Enzymol.* — 1981. — Vol. 74. — P. 405—421.
63. Saravanan P., Dayan C. M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 30, N 2. — P. 315—337.
64. Schott M., Feldkamp J., Bathan C. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2000. — Vol. 32.
65. Shishiba Y., Shimizu T., Yoshimura S., Shizumi K. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1973. — Vol. 36. — P. 517—521.
66. Southgate K., Creagh F., Teece M. // *Clin. Endocrinol.* — 1984. — Vol. 20. — P. 539—548.
67. Tahara K., Ban T., Minegishi T., Kohn L. D. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1991. — Vol. 179. — P. 70—77.
68. Tahara K., Ishikawa N., Yamamoto K. et al. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7. — P. 867—877.
69. Takasu N., Oshiro C., Akamine H. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1997. — Vol. 20. — P. 452—461.
70. Takasu N., Yamashiro K., Komiya I. et al. // *Thyroid*. — 2000. — Vol. 10, N 10. — P. 891—896.
71. Tamaki H., Amino N., Kimura M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71. — P. 1382—1386.
72. Toccafondi R., Aterini S., Medici M. A. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1980. — Vol. 40. — P. 532—539.
73. Topping O., Tallstedt L., Wallin G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2986—2993.
74. Vitti P., Rotella C. M., Valente W. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 57. — P. 782—791.
75. Vitti P., Elisei R., Tonacchera M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 499—503.
76. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7. — P. 369—375.
77. Wallaschofski H., Orda C., Georgi P. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2001. — Vol. 33, N 8. — P. 504—507.
78. Watson P. F., Ajjan R. A., Phipps J. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 49. — P. 577—581.
79. Yavin E., Yavin Z., Schneider M. D., Kohn L. D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1981. — Vol. 78. — P. 3180—3184.
80. Zimmermann-Belsing T., Nygaard B., Rasmussen A. K., Feldt-Rasmussen U. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 146, N 2. — P. 173—177.