

## Клинико-иммунологические показатели и их взаимосвязь с тиреоидным статусом у больных болезнью Грейвса в зависимости от уровня аутоантител к тиреопероксидазе

Проф. А.А. САВЧЕНКО<sup>1,2</sup>, проф. С.А. ДОГАДИН<sup>1,3</sup>, к.м.н. М.А. ДУДИНА<sup>1,3\*</sup>, к.м.н. В.П. МАЦЫНИНА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения СО РАМН, Красноярск, Россия; <sup>3</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) оказывают наиболее выраженное комплемент-опосредованное цитотоксическое действие на тироциты при болезни Грейвса (БГ).

Цель исследования — изучить состояние клинико-иммунологических показателей и их связь с тиреоидным статусом у больных с БГ в зависимости от уровня АТ-ТПО.

Материал и методы. В исследование включены 35 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст 39,1±7,2 года) с верифицированным диагнозом БГ до начала тиреостатической терапии. Содержание тиреоидных гормонов определяли иммунорадиометрическим методом. Уровень АТ-ТПО оценивали иммуноферментным методом (референсный интервал от 0 до 30 мЕд/л). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови исследовали методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 и HLA-DR. Состояние гуморального иммунитета характеризовали уровнем относительного синтеза IgA (IgA/CD19<sup>+</sup>), IgM (IgM/CD19<sup>+</sup>) и IgG (IgG/CD19<sup>+</sup>). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле.

Результаты. Наиболее значимые изменения в составе лимфоцитов выявлены у больных с уровнем АТ-ТПО >100 мЕд/л (повышение абсолютного количества лимфоцитов, относительного и абсолютного количества CD19<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток). У больных с уровнем АТ-ТПО <100 мЕд/л установлена сильная отрицательная связь АТ-ТПО с процентным количеством Т-лимфоцитов ( $r=-0,75$ ;  $p<0,001$ ) и умеренная — с уровнем относительного синтеза IgM ( $r=-0,53$ ;  $p=0,017$ ). У больных БГ с уровнем АТ-ТПО >100 мЕд/л статистически значимых взаимосвязей не обнаружено.

Заключение. Иммунопатогенез БГ характеризуется положительными связями уровня АТ-ТПО с показателями В-клеточного иммунитета и отрицательными — с параметрами Т-клеточного иммунитета.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, аутоантитела, тиреоидная пероксидаза, лимфоциты, иммуноглобулины.

## The clinical and immunological indices and their interaction with thyroid status in patients with Graves' disease depending on thyrocytes peroxidase autoantibodies level

A.A. SAVCHENKO<sup>1,2</sup>, S.A. DOGADIN<sup>1,3</sup>, M.A. DUDINA<sup>1,3</sup>, V.P. MAZININA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The «Krasnoyarsk state medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenytsky», Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>Medical Research Institute for Northern Problems, Krasnoyarsk, Russia; <sup>3</sup>«Krasnoyarsk regional clinical hospital», Krasnoyarsk, Russia

The process of antibody production against thyroid peroxidase and their relation to the complement-mediated cytotoxicity have the most pronounced cytotoxic effect on thyrocytes in Graves' disease. Aim. To study the clinical and immunological indices and their interaction with thyroid status in patients with Graves' disease depending on thyrocytes peroxidase autoantibodies level.

Material and methods. The study included 35 women aged 18 to 55 years, mean age of 39.1±7.2, with verified diagnosis of Graves' disease for the first time, before antithyroid therapy. The clinical and immunological parameters and their relationship with thyroid status studied depending on the level of AT-TPO. The definition of thyroid hormones content was measured using immunoradiometric assay analysis with standard test kits. AT-TPO was assessed by ELISA. Population and subpopulation composition of blood lymphocytes was evaluated using the method of indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies to CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 and HLA-DR. The humoral subset pattern characterized by the relative synthesis of IgA/CD19<sup>+</sup>, Ig M/CD19<sup>+</sup>, IgG/CD19<sup>+</sup>.

Results. The most significant changes in population and subpopulation composition of lymphocytes was found in patients with more than 100 IU/L AT-TPO level and characterized by an increase in absolute lymphocyte, relative and absolute number of CD19<sup>+</sup> and HLA-DR<sup>+</sup> cells, and CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cells, as compared to the control range and the values identified in group with AT-TPO less than 100 IU/L. A strong negative relationship AT-TPO with the number of T-lymphocytes ( $r=-0,75$ ;  $p<0,001$ ) and moderate with the relative synthesis level of IgM ( $r=-0,53$ ;  $p=0,017$ ) have been revealed. In Graves' disease patients with AT-TPO more than 100 IU/l levels the statistically significant relationships were not found.

Conclusion. The immunopathogenesis of Graves' disease is characterized by positive correlation in AT-TPO and indicators of b-cell immunity, and negative — with the parameters of T-cell immunity, regardless of thyrocytes peroxidase autoantibodies concentration.

Keywords: Graves disease, thyrotoxicosis, autoantibodies, thyroid peroxidase, lymphocytes, immunoglobulins.

Первым доказательством аутоиммунной природы болезни Грейвса (БГ) послужило обнаружение в сыворотке больных иммуноглобулинов класса G (IgG), способных стимулировать функцию щитовидной железы (ЩЖ) [1]. БГ сопровождается продукцией органоспецифических аутоантител, инфильтрацией железы различными субпопуляциями лимфоцитов и продукцией ими широкого спектра цитокинов (в частности, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4) [2]. Специфические антитела (АТ) к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) повышают продукцию тиреоцитами цАМФ, и их выработка лежит в основе патогенеза БГ. Однако наряду с усиленным синтезом АТ-рТТГ в сыворотке пациентов в большинстве случаев выявляются и АТ к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). ТПО экспрессируется на апикальной поверхности тиреоцитов, где катализирует йодирование молекул тиреоглобулина (ТГ) [3], и может представлять собой поверхностно-клеточный антиген, вовлекающийся в процесс комплемент-зависимой цитотоксичности [4]. При аутоиммунных заболеваниях ЩЖ АТ-ТПО встречаются чаще, чем АТ к ТГ (АТ-ТГ). Считается, что именно АТ-ТПО оказывают наиболее выраженное цитотоксическое действие на тиреоциты. Они связывают комплемент и тем самым определяют антителозависимую комплемент-опосредованную цитотоксичность [2, 5–7]. Несмотря на ожидания многих исследователей, ценность АТ-ТПО в качестве прогностического маркера БГ оказалась неоднозначной [8–11]. Представление о патогенетической роли АТ-ТПО постепенно сменяется мнением о том, что их присутствие в сыворотке далеко не всегда достаточно для запуска аутоиммунного процесса. Известно, что тиреоидные гормоны избирательно угнетают образования антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулируют накопление CD4<sup>+</sup>-клеток, а ТТГ стимулирует синтез и освобождение ИЛ-2 из лимфоцитов периферической крови. Ряд исследователей [2, 12, 13] установили, что титр АТ-ТПО при БГ намного ниже, чем при хроническом аутоиммунном тиреоидите, в результате чего минимизируются эффекты антителозависимой комплементопосредованной цитотоксичности. Другие авторы [14] утверждают, что АТ-ТПО являются наиболее чувствительным показателем аутоиммунного поражения ЩЖ, и присутствие этих антител у больных БГ доказывает аутоиммунный генез заболевания. Процессы образования АТ-ТПО, их участие в регуляции функции ЩЖ и особенно Т-клеточной аутоиммунной агрессии при БГ остаются предметом дискуссий.

Цель исследования — проанализировать связь клинико-иммунологических показателей с тирео-

идным статусом у больных с БГ в зависимости от уровня АТ-ТПО.

## Материал и методы

В исследование включены 35 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст 39,1 $\pm$ 7,2 года) с верифицированным диагнозом БГ, не получавших тиреостатической терапии. Диагноз БГ основывался на жалобах, данных объективного осмотра, сонографических изменениях ЩЖ, а также повышенном титре АТ-рТТГ в сыворотке крови и соответствующих изменениях гормонального статуса [15]. Критериями исключения являлись прием тиреостатиков, узловые образования ЩЖ (по данным сонографии и/или скинтиграфии), а также беременность и лактация. Обследование всех женщин репродуктивного возраста проводилось в 1-ю фазу менструального цикла. Уровень гормонов в крови определяли в гормональной лаборатории эндокринологического центра Краевой клинической больницы (ККБ) методом иммунорадиометрического анализа с помощью соответствующих тест-наборов для ТТГ (референсные показатели: 0,17–4,05 мЕд/л), Т<sub>3</sub> (1,2–2,8 нмоль/л) и св. Т<sub>4</sub> (11,5–23,0 пмоль/л) производства «Immunotech a.s., a Beckman Coulter company» (Прага, Чехия). Уровень АТ-ТПО оценивали иммуноферментным методом («Хема-Медика», Россия) с референсным интервалом от 0 до 30 мЕд/л. УЗИ ЩЖ проводили в отделении функциональной диагностики ККБ на аппарате Aloka 3500 (Япония), линейным датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ вычислялся по формуле:

$$V = V_{\text{л.д.}} + V_{\text{пр.д.}}, \text{ где } V_{\text{л./пр.доли}} = (A \times B \times C) \times 0,479$$

[A — длина доли (см), B — ширина доли (см), C — высота (толщина) доли (см)]. В качестве контроля обследовали 45 практически здоровых женщин в возрасте от 18–50 лет без отягощенного личного и семейного анамнеза по заболеваниям ЩЖ и отсутствием структурных изменений ЩЖ при УЗИ. В течение 2 мес, предшествующих иммунологическому

### Сведения об авторах:

*Савченко Андрей Анатольевич* — д.м.н., проф., зав. лаб. молекулярно-клеточной физиологии и патологии ИМПС СО РАМН, зав. каф. физиологии им. проф. А.Т. Пшоника КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

*Догадин Сергей Анатольевич* — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. эндокринологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;

*Дудина Маргарита Андреевна* — к.м.н., асс. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия,  
e-mail: margo85\_@bk.ru;

*Мацыгина Валентина Петровна* — к.м.н., врач-эндокринолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

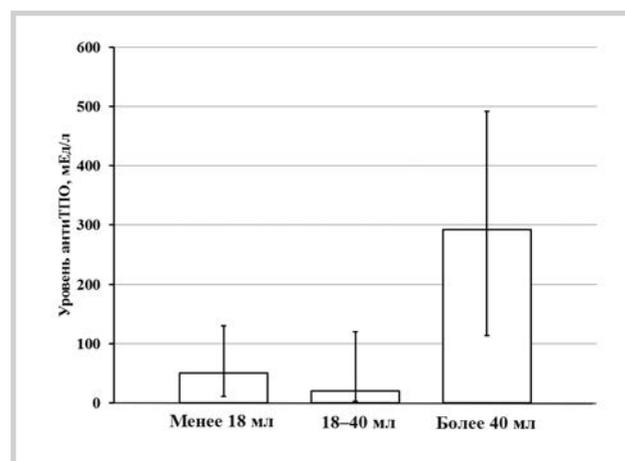
и гормональному анализу, пациентки не болели острыми респираторно-вирусными инфекциями и не получали профилактических прививок. Все исследования выполнены с информированного согласия пациенток, в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2001) и соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ №2288 от 24.12.93). Иммунологическое исследование проводилось на базе лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 и HLA-DR («Сорбент», Россия). Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке определяли иммуноферментным методом («ВекторБест», Россия). Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза IgA (IgA/CD19<sup>+</sup>), IgM (IgM/CD19<sup>+</sup>) и IgG (IgG/CD19<sup>+</sup>) [16]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке определяли методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 («StatSoft Inc.», США). Проверку распределения количественных данных на нормальность проводили с помощью *W*-теста Шапиро—Уилкса. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями (Me [C<sub>25</sub> и C<sub>75</sub>]), а также в случае нормального распределения показателей в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений (*M*±*SD*). Значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна—Уитни. Анализ связи признаков проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*r*). Критический уровень значимости (*p*) принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

При изучении состояния тиреоидного статуса обследуемые больные были разделены на две группы в зависимости от титра АТ-ТПО (табл. 1).

Медиана содержания АТ-ТПО в сыворотке у больных БГ 1-й группы статистически значимо отличалась от контрольных величин, а уровень АТ-ТПО у больных 2-й группы составил 292,0 [187; 751] мЕд/л. Интересно, что уровень АТ-ТПО в контрольной группе оказался равен 1,0 [0,0; 3,50]. При этом, значимо более высокий титр АТ-ТПО наблюдался у больных с объемом ЩЖ >40 мл (*p*<0,001) (см. рисунок).

Связи между концентрацией ТТГ, тиреоидных гормонов и уровнем АТ-ТПО в общей группе больных БГ, а также в подгруппах с низким (<100 мЕд/л) и высоким (>100 мЕд/л) уровнем АТ-ТПО отсутствовали. При этом у больных с высоким уровнем АТ-ТПО (>100 мЕд/л) в дебюте тиреотоксикоза независимо от тиреоидного статуса определялась умеренная положительная корреляция объема ЩЖ с уровнем АТ-ТПО (*r*=0,53; *p*=0,001). Связь гиперплазии ткани ЩЖ с уровнем АТ-ТПО, отражающим интенсивность аутоиммунного процесса, подтверждается корреляцией между степенью лимфо-



Содержание АТ-ТПО у больных БГ в зависимости от объема ЩЖ.

Таблица 1. Содержание ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке у больных БГ в зависимости от уровня АТ-ТПО (Me, C<sub>25</sub>—C<sub>75</sub>)

Показатель	Контроль (n=118)		Больные БГ			
	Me	C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub>	АТ-ТПО <100 мЕд/л (n=20)		АТ-ТПО >100 мЕд/л (n=15)	
			Me	C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub>
ТТГ, мкЕд/мл	1,19	0,90—1,56	0,09	0,06—0,12	0,08	0,07—0,10
			<i>p</i> <sub>1</sub> <0,001		<i>p</i> <sub>2</sub> <0,001	
T <sub>3</sub> , нмоль/л	1,72	1,50—2,04	5,87	3,40—6,72	5,32	4,10—8,59
			<i>p</i> <sub>1</sub> <0,001		<i>p</i> <sub>2</sub> <0,001	
св. T <sub>4</sub> , пмоль/л	14,90	13,80—15,60	49,55	42,32—66,33	49,20	39,70—70,15
			<i>p</i> <sub>1</sub> <0,001		<i>p</i> <sub>2</sub> <0,001	

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: *p*<sub>1</sub> — различия от контроля; *p*<sub>2</sub> — различия от показателей больных БГ с уровнем АТ-ТПО <100 мЕд/л.

**Таблица 2. Фенотип лимфоцитов крови у больных БГ в зависимости от уровня АТ-ТПО (Ме, С<sub>25</sub>—С<sub>75</sub>)**

Показатель	Контроль (n=118)		Больные ДТЗ			
			АТ-ТПО <100 мЕд/л (n=20)		АТ-ТПО >100 мЕд/л (n=15)	
	Ме	С <sub>25</sub> —С <sub>75</sub>	Ме	С <sub>25</sub> —С <sub>75</sub>	Ме	С <sub>25</sub> —С <sub>75</sub>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,80	4,80—7,00	5,05	4,55—6,15	6,00	4,50—8,20
Лимфоциты, %	37,0	31,0—41,0	41,0	35,0—48,5	43,0	32,0—54,0
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,16	1,76—2,64	2,13	1,85—2,79	2,78	1,85—3,08
CD3 <sup>+</sup> , %	67,0	59,0—72,0	66,0	61,0—68,0	67,0	63,0—72,0
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1,43	1,11—1,65	1,43	1,05—1,72	1,79	1,35—2,00
CD4 <sup>+</sup> , %	38,0	34,0—40,0	39,0	35,0—41,0	38,0	30,0—44,0
CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,82	0,61—1,00	0,86	0,70—0,98	0,93	0,74—1,22
CD8 <sup>+</sup> , %	30,0	21,0—33,0	27,5	24,5—31,5	32,0	26,0—36,0
CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,60	0,42—0,78	0,64	0,48—0,73	0,86	0,62—0,98
CD16 <sup>+</sup> , %	16,5	12,0—22,0	20,0	14,5—23,5	19,0	16,0—21,0
CD16 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,38	0,27—0,51	0,37	0,30—0,57	0,54	0,22—0,61
CD19 <sup>+</sup> , %	12,0	9,0—15,0	12,0	9,0—17,0	15,0	12,0—17,0
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,25	0,18—0,34	0,30	0,19—0,39	0,37	0,29—0,56
HLA-DR <sup>+</sup> , %	18,0	14,0—21,0	19,0	16,0—25,0	23,0	20,0—27,0
HLA-DR <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,37	0,29—0,46	0,43	0,33—0,53	0,62	0,52—0,74

идной инфильтрации ЩЖ при БГ и экспрессией маркера пролиферации Ki-67 на тироцитах: чем больше выражена очаговая лимфоидная инфильтрация, тем большими оказываются рост и пролиферация тироцитов.

Предполагается, что пролиферация тироцитов обусловлена прямым их контактом с мононуклеарными лейкоцитами [2, 17]. При изучении фенотипического состава лимфоцитов крови при БГ обнаружено, что особенности клинико-иммунологических показателей зависят от титра АТ-ТПО. Так, у больных с уровнем АТ-ТПО <100 мЕд/л изменения в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов выражены незначительно (табл. 2).

У больных с уровнем АТ-ТПО >100 мЕд/л установлено повышение абсолютного содержания лимфоцитов относительно контрольных значений, а также CD3<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток относительно контрольного диапазона и значений, выявленных в группе больных с уровнем АТ-ТПО <100 мЕд/л. Кроме того, у больных БГ этой группы увеличено относительное и абсолютное количество CD19<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток. Известно, что HLA-DR-рецептор экспрессируется на активированных Т- и на всех В-лимфоцитах [18, 19]. Однако индекс активации Т-лимфоцитов не изменялся относительно контрольных значений ни в одной из групп больных БГ. Полученные результаты несколько отличаются от

имеющихся в литературе данных, согласно которым АТ-ТПО стимулируют экспрессию HLA-DR-рецептора на Т-лимфоцитах [20]. В нашем исследовании увеличение количества HLA-DR<sup>+</sup>-клеток у больных с уровнем АТ-ТПО >100 мЕд/л имело место только в сочетании с повышенным содержанием В-лимфоцитов. В то же время повышенное количество В-лимфоцитов, по-видимому, связано с выходом молодых, функционально незрелых форм, о чем свидетельствует снижение уровня относительного синтеза IgA и IgM. Мы не обнаружили значимых отличий от контроля у больных БГ с уровнем АТ-ТПО <100 мЕд/л (табл. 3).

У больных БГ с уровнем АТ-ТПО >100 мЕд/л установлено снижение величин лейко-Т-клеточного и лейко-В-клеточного коэффициентов относительно контрольных диапазонов, а также понижение уровней относительного синтеза IgA и IgM. В целом, анализ иммунологических показателей у больных БГ в зависимости от уровня АТ-ТПО позволяет заключить, что наиболее выраженные изменения показателей иммунной системы выявляются у больных при уровне АТ-ТПО >100 мЕд/л. Так, состояние клеточного иммунитета у лиц данной группы характеризуется увеличением количества Т- и В-лимфоцитов, что относительно общего уровня лейкоцитов подтверждается снижением величин лейко-Т- и лейко-В-клеточного коэффициентов.

Таблица 3. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных ДТЗ в зависимости от уровня АТ-ТПО (Ме, C<sub>25</sub>—C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль (n=118)		Больные БГ			
	Ме	C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub>	АТ-ТПО <100 мЕд/л (n=20)		АТ-ТПО >100 мЕд/л (n=15)	
	Ме	C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub>	Ме	C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub>	Ме	C <sub>25</sub> —C <sub>75</sub>
Лейкоциты/CD3 <sup>+</sup>	3,99	3,37—5,03	4,10	3,19—4,66	3,35	2,89—4,31
Лейкоциты/CD19 <sup>+</sup>	22,41	16,8—28,83	18,40	13,81—28,26	17,36	12,20—21,93
HLA-DR <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup>	1,42	1,17—1,80	1,38	1,21—2,00	1,51	1,41—1,87
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,33	1,15—1,67	1,40	1,14—1,61	1,19	0,93—1,50
Ig A, г/л	1,46	1,04—2,36	1,54	1,00—2,76	1,76	0,91—3,10
Ig M, г/л	1,46	0,99—1,58	1,41	1,01—1,77	0,94	0,80—1,75
Ig G, г/л	5,79	4,94—8,60	6,78	5,50—9,43	7,05	5,79—13,10
Ig A /CD19 <sup>+</sup> , нг/клетка	6,91	4,98—12,23	5,49	4,15—9,18	4,41	2,72—6,33
Ig M /CD19 <sup>+</sup> , нг/клетка	5,45	4,03—8,09	4,89	3,40—7,29	2,19	1,86—6,19
Ig G /CD19 <sup>+</sup> , нг/клетка	28,44	19,7—44,52	25,18	15,59—39,84	19,12	12,57—49,09
ЦИК, отн.ед.	5,00	3,00—6,00	6,00	5,00—9,00	8,00	2,00—11,00

Следует отметить, что у контрольных лиц выявляется единственная статистически значимая связь уровня АТ-ТПО с концентрацией IgA в сыворотке ( $r=0,56$ ;  $p=0,036$ ), тогда как в общей группе больных БГ уровень АТ-ТПО положительно связан с процентным и абсолютным содержанием В-лимфоцитов ( $r=0,35$ ;  $p=0,040$  и  $r=0,37$ ;  $p=0,28$  соответственно) и отрицательно — с лейко-В-клеточным коэффициентом ( $r=-0,35$ ;  $p=0,039$ ). У больных БГ с уровнем АТ-ТПО <100 мЕд/л обнаружены положительные связи титра АТ-ТПО с относительным и абсолютным содержанием В-лимфоцитов ( $r=0,50$ ;  $p=0,026$  и  $r=0,47$ ;  $p=0,39$  соответственно), и отрицательная связь с лейко-В-клеточным коэффициентом ( $r=-0,58$ ;  $p=0,007$ ). Дополнительно у больных этой группы выявлялась сильная отрицательная корреляция АТ-ТПО с процентным количеством Т-лимфоцитов ( $r=-0,75$ ;  $p<0,001$ ) и умеренная взаимосвязь с относительным синтезом IgM ( $r=-0,53$ ;  $p=0,017$ ). У больных БГ с уровнем АТ-ТПО >100 мЕд/л статистически значимых связей содержания АТ-ТПО с иммунологическими показателями не обнаружено.

### Заключение

Иммунопатогенез БГ независимо от титра АТ-ТПО характеризуется положительными связями

уровня АТ-ТПО с показателями В-клеточного иммунитета и отрицательными — с параметрами Т-клеточного иммунитета. Отсутствие связи тиреоидного статуса с клинико-иммунологическими показателями у больных с уровнем АТ-ТПО >100 мЕд/л в сочетании с положительной корреляцией объема ЩЖ с титром АТ-ТПО может указывать на то, что увеличение титра АТ-ТПО при БГ пропорционально пролиферации тиреоцитов, следовательно, низкой видовой специализации и функциональной активности гормонпродуцирующих клеток. Вероятно, поэтому у больных БГ с уровнем АТ-ТПО >100 мЕд/л иммунотиреоидные взаимосвязи становятся менее значимыми.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования — С.А. Догадин, А.А. Савченко.

Сбор и обработка материала — С.А. Догадин, В.П. Мацынина, М.А. Дудина.

Статистическая обработка данных — А.А. Савченко, А.С. Догадин.

Написание текста — А.А. Савченко, М.А. Дудина, В.П. Мацынина.

Редактирование — С.А. Догадин.

### ЛИТЕРАТУРА

- Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(3):135-144. doi: 10.1177/2042018811408488.
- Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов. //Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2008. — Т. 4. — №1 — С. 26–34.

- [Kandror V. Pathogenesis of graves disease and mechanism of action of thyroid hormones. *Clinical and experimental thyroidology*. 2008;4(1):26-34. (In Russ.)]  
doi: 10.14341/ket20084126-34.
3. Khoury EL, Hammond L, Bottazzo GF, Doniach D. Presence of the organ-specific 'microsoma.l' autoantigen on the surface of human thyroid cells in culture: its involvement in complement-mediated cytotoxicity. *Clin Exp Immunol*. 1981;45(2):316-328.
  4. Poncin S, Lengele B, Colin IM, Gerard AC. Differential interactions between th1/th2, th1/th3, and th2/th3 cytokines in the regulation of thyroperoxidase and dual oxidase expression, and of thyroglobulin secretion in thyrocytes in vitro. *Endocrinology*. 2008;149(4):1534-1542.  
doi: 10.1210/en.2007-1316.
  5. Anvari M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, et al. Graves' disease and gene polymorphism of TNF-alpha, IL-2, IL-6, IL-12, and IFN-gamma. *Endocrine*. 2010;37(2):344-348.  
doi: 10.1007/s12020-010-9311-y.
  6. Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, Amirzargar A. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics*. 2011;12(8):564-575.  
doi: 10.2174/138920211798120844.
  7. Khoury EL, Hammond L, Bottazzo GF, Doniach D. Presence of the organ-specific 'microsoma.l' autoantigen on the surface of human thyroid cells in culture: its involvement in complement-mediated cytotoxicity. *Clin Exp Immunol*. 1981;45(2):316-328.
  8. Mclachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev*. 1992;13(2):192-206.  
doi: 10.1210/edrv-13-2-192.
  9. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocr Metab*. 1990;71(3):661-669.  
doi: 10.1210/jcem-71-3-661.
  10. Sakamaki K, Tomonaga M, Tsukui K, Nagata S. Molecular cloning and characterization of a chromosomal gene for human eosinophil peroxidase. *J Biol Chem*. 1989;264(28):16828-16836.
  11. Wang H-C, Klein JR. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor. *Critical Reviews in Immunology*. 2001;21(4):15.  
doi: 10.1615/critRevImmunol.v21.i4.20.
  12. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Мартынова С.Ю., и др. Дисбаланс системы "лиганд-рецептор" фактора некроза опухолей альфа и экспрессия TNF-RI в ткани щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса. //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2013. — Т. 9. — №3 — С. 56-65. [Saprina TV, Prokhorenko TS, Martynova SY, et al. Imbalance of the "ligandreceptor" tumor necrosis factor  $\alpha$ system and tnfr expression in thyroid tissue in patients with graves' disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(3):56-65. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20139356-65.
  13. Исаева М.А., Богатырева З.И., Андреева А., и др. Современный серодиагностический инструментарий на основе антител-протеаз и его использование в диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2010. — №4 — С. 37–42. [Isayeva MA, Bogatyreva ZI, Andreyeva A. Current protease-antibody-based serodiagnostic tools and their use in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Clinical Laboratory Diagnosis* 2010;(4):37–42. (In Russ.)].
  14. Андреева А.В., Сучкова Е.Н., Гаджиева С.И., и др. Популяция антитиреоидных аутоантител как источник антител различных уровней специфичности и функциональности: клиническая значимость феномена комбинаторики при мониторинге пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — Т. 7. — №2 — С. 19–27. [Andreeva AV, Suchkova EN, Gadjeva SI, et al. Population of antithyroid autoantibodies as a source of antibodies of various levels of specificity and functionality: the clinical importance of a phenomenon of combination theory at monitoring of patients with autoimmune diseases of a thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(2):19-27. (In Russ.)]  
doi: 10.14341/ket20117219-27.
  15. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2014. — Т. 10. — С. 8-19. [Troshina EA, Sviridenko NY, Vanushko VE, et al. Russian association of endocrinologists clinical practice guidelines for thyrotoxicosis diagnosis and treatment. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(3):8-19. (In Russ.)].  
doi: 10.14341/ket201438-19.
  16. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса. Клиническая и лабораторная диагностика. — 1994. — №3 — С. 34-35. [Zemskov AM, Zemskov VM. Dopolnitel'nye metody otsenki immunnogo statusa. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 1994;(3):34-35. (In Russ.)].
  17. Shih SR, Chang JS, Lin LC, et al. The relationship between thyrotropin receptor antibody levels and intrathyroid vascularity in patients with graves' disease. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2012;121(01):1-5.  
doi: 10.1055/s-0031-1297992.
  18. Karakurt C, Celiloglu C, Ozgen U, et al. Presence of a d8/17 b lymphocyte marker and HLA-DR subgroups in patients with rheumatic heart disease. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*. 2011.  
doi: 10.5152/akd.2011.082.
  19. Żegleń S, Łaszewska A, Wojarski J, et al. Lymphocyte subtypes CD3+, CD19+, CD16+CD56+, CD4+, CD8+, and CD3+HLA-DR+ in peripheral blood obtained from patients after thoracic organ transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(8):3055-3057.  
doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.001.
  20. Volpé R, Farid NR, Westarp C, Row VV. The pathogenesis of graves' disease and hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1974;3(3):239-261.  
doi: 10.1111/j.1365-2265.1974.tb01800.x.