**Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике**

Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ

**Введение**

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются классической моделью органоспецифической патологии. Их можно подразделить на две основные группы [[1](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#1)]:

1. Болезнь Грейвса, протекающая с тиреотоксикозом, как правило, диффузным увеличением ЩЖ, которая может сочетаться с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) и/или претибиальной микседемой и/или акропатией.

2. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ), который включает два основных варианта: классический гипертрофический вариант (тиреоидит Хашимото), протекающий на фоне эутиреоза или гипотиреоза и атрофический варианта АИТ, который сопровождается гипотиреозом [[2](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#2)]. Кроме того, АИТ может иметь транзиторный характер (чередование фаз тиреотоксикоза и гипотиреоза); в частности послеродовый тиреоидит встречается примерно у 5 – 6% женщин.

В общем и целом, при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ происходят схожие процессы и они развиваются в соответствии со схожими патофизиологическими механизмами. Они могут встречаться у членов одной семьи и, в отдельных достаточно редких случаях, у одно и того же пациента может наблюдаться трансформация одного аутоиммунного заболевания ЩЖ в другое. Кроме того, аутоиммунные тиреопатии могут сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности с первичным гипокортицизмом, пернициозной анемией, первичным гипогонадизмом, миастенией и рядом других [[3](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#3)]. Несмотря на то, что ключевым звеном патогенеза аутоиммунных заболевания ЩЖ, как правило, является Т-клеточная аутоиммунная агрессия, в сыворотке пациентов в большинстве случаев выявляются циркулирующие антитела. За исключением стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), антитела к ЩЖ, судя по всему, не играют ключевую роль в патогенезе её аутоиммунных заболеваний, а появляются в процессе аутоиммунной агрессии, когда происходит деструкция тироцитов Т-клетками [[3](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#3)]. Тем не менее, определение уровня циркулирующих антител к ЩЖ в клинической практике может подтвердить аутоиммунную природу тех или иных заболеваний ЩЖ, а также помочь в их диагностике. В представленном обзоре будут разобраны как фундаментальные, так и клинические аспекты проблемы аутоантител к ЩЖ с акцентом на значении их определения в клинической практике.

**Методы исследования уровня антител к щитовидной железе**

Определение уровня антител к ЩЖ является быстрым, достаточно чувствительным и вполне надежным методом диагностики её аутоиммунных заболеваний, а в ряде случаев, в частности при болезни Грейвса (БГ), оно может помочь оценить прогноз консервативной терапии. Далее мы кратко опишем наиболее значимые для клинической практики аутоантигены ЩЖ.

**Антигены щитовидной железы, вовлеченные в аутоиммунный процесс**

К наиболее значимым по сегодняшним представлениям антигенам ЩЖ относится тиреоглобулин (ТГ), тиреоидная пероксидаза (ТПО) и рецептор к ТТГ (рТТГ) (табл. 1). Недавно были описаны и другие антитела к антигенам, которые экспрессируются в ЩЖ (например, к натрий-йодидному симпортёру и мегалину), но в клинической практике они в настоящее время не используются.

Тиреоглобулин (ТГ)

ТГ – матрица для синтеза тиреоидных гормонов, представляет собой гликопротеид, состоящий из двух идентичных субъединиц с молекулярным весом по 330 кДа. Он синтезируется фолликулярными тироцитами и транспортируется в коллоид. В области апикальной мембраны тироцита происходит иодирование ТГ по тирозильным остаткам. Уровень иодирования содержащегося в коллоиде ТГ варьирует и по некоторым данным он в значительной мере может определять иммуногенные свойства ТГ, при этом более иодированный ТГ вероятно более иммуногенен [[4](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#4)]. В небольших количествах ТГ высвобождается из ЩЖ в кровоток, где он оказывается доступным для иммунокомпетентных клеток. Иммунизация предрасположенных линий мышей при помощи ТГ может привести к развитию у них тиреоидита и к появлению антител как к их собственному ТГ, так и к другим антигенам ЩЖ [[5](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#5)], что свидетельствует о том, что ТГ может иметь значение в патогенезе АИТ как аутоантиген. Иммунореактивность ТГ может подразумевать взаимодействие иммунной системы с его различными эпитопами, лишь часть из которых может иметь патогенетическое значение в развитии АИТ [[6](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#6)]. Обычно первичное иммунное взаимодействие с патогенетически значимым эпитопом приводит к вторичным реакциям, направленным на другие эпитопы. Аналогичный феномен характерен для иммунной реакции с ТПО.

Тиреоидная пероксидаза (АТ-ТПО)

ТПО, экспрессируется на апикальной поверхности тироцитов, где катализиует иодирование молекулы ТГ [[7](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#7)], кроме того, может представлять собой поверхностно-клеточный антиген, вовлекающийся в процесс комплемент-зависимой цитотоксичности [[8](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#8)]. Небольшие концентрации ТПО могут быть выявлены в системном кровотоке, при этом её уровень и иммуногенные свойства оказываются значительно меньше, чем у ТГ. Тем не менее, по не вполне понятным причинам, антитела против ТПО при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ встречаются чаще, чем АТ-ТГ, и являются их более чувствительным маркером [[9](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#9)].

Рецептор к ТТГ (рТТГ)

Антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) имеют прямое и основное патогенетическое значение при болезни Грейвса [[10](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#0)]. Рецептор к ТТГ является членом семейства G-белок-сопряженных рецепторов [[11](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#11)]. Эти рецепторы отличает наличие семи аминокислотных последовательностей, состоящих из 20 – 25 гидрофобных остатков, образующих б-спираль, трех вариантов экстрацеллюлярных и интрацеллюлярных петель, соединяющихся в трасмембранном регионе, а также N-терминальный экстрацеллюлярный конец и C-терминальных интацеллюлярный конец. Экстрацеллюлярный домен (ЭЦД) рТТГ включает фрагмент, связывающийся с ТТГ, а трансмембранный домен обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки [[12](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#12)]. На поверхности тироцита экспрессируется достаточно небольшое число молекул рТТГ (100 – 10000 молекул на клетку), обладающих высокой афинностью к Gs- и Gq-субъединицам G-белка, которые активируют соответственно аденилатциклазный и фосфолипазный каскады [[13](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#13)]. Каскад аденилатциклаза-цАМФ реализует эффекты ТТГ на захват йода, синтез ТПО и ТГ, а также секрецию гормонов, тогда как каскад фосфолипазы-С стимулирует продукцию перекиси водорода, а также иодирование и синтез тиреоидных гормонов [[13](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#3)].

Табл. 1. Методы определения антител к рецептору ТТГ

1. Определение TBII

1.1. Радиорецепторный метод

1.1.1. С использованием свиного рТТГ (TRAK)

1.1.2. C использованием человеческого рТТГ, экспрессированного СНО-клетками (СНО-R)

1.1.3. С использованием рТТГ, экспрессированного лейкемическими летками (K562)

1.2. FACS

1.3. Иммунопреципитация

2. Биологические методы определения стимулирующих (TSAb) и блокирующих (TBAb) антител

2.1. Оценка продукции цАМФ (определяется с помощью РИА)

2.1.1. в FRTL-5 клетках

2.1.2. в CHO-R клетках

2.2. CHO-R клетки, в которые введен ген цАМФ-зависимой люциферазы

Натрий-йодидный симпортер

Йод концентрируется в ЩЖ благодаря деятельности натрий-йодидного симпортера (NIS), который локализуется на базолатеральной мембране тироцитов. Ген NIS у мыши состоит из 1854 нуклеотидов, которые кодируют 618-аминокислотный мембранный белок, состоящий из 12 доменов [[14](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#14)]. В отличие от ТГ, ТПО и рТТГ, NIS экспрессируется не только в ЩЖ, то есть это не специфический для ЩЖ белок. Недавно был предпринят ряд исследований, направленных на поиск антител к NIS, которые бы нарушали его функцию. Несмотря на то, что некоторые данные подтверждают гипотезу о том, что NIS может выступать антигенов при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ [[15](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#5)], они достаточно противоречивы [[16](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#16)], в связи с чем, определение этих антител в клинической практике не используется.

Мегалин

Мегалин — мультилигандный рецептор, обнаруженный на апикальной поверхности эпителиальных клеток, в том числе на тироцитах, где он функционирует как внутриклетоный рецептор к тиреоглобулину (ТГ), обеспечивая внутриклеточный транспорт последнего [[17](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#17)]. Как и NIS, мегалин не является специфичным для ЩЖ белком, но антитела к нему обнаружены при её аутоиммунных заболеваниях [[18](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#8)], хотя их патогенетическое и клиническое значение остается не выясненным.

**Исследование уровня антител к щж в клинической практике**

АТ-ТГ и АТ-ТПО

Высокие уровни АТ-ТГ и АТ-ТПО, как правило, определяется в сыворотке у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Тем не менее, у существенной части здоровых людей также может быть выявлено легкое или умеренно выраженное повышение уровня АТ-ТГ и/или АТ-ТПО. По данным исследований, проведенных в Великобритании, у 26% взрослых женщин и у 9% здоровых мужчин были выявлены АТ-ТПО и/или АТ-ТГ [[19](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#9)]. Носительство этих антител по данным 20 летнего Викгемского исследования было ассоциировано с повышенным риском развития гипотиреоза. Распространенность носительства АТ-ТГ и АТ-ТПО увеличивается с возрастом, достигая максимума среди женщин в возрасте 40 — 60 лет, но после 90 лет дальнейшего увеличения распространенности их носительства уже не происходит [[20](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#20)].

АТ-ТГ выявляются у 70 — 80% пациентов с АИТ и у 30 — 49% пациентов с болезнью Грейвса, а также у 10 — 15% пациентов с неаутоиммунными заболеваниями ЩЖ [[21](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#21)]. Такие методы определения антител как RIA, IRMA и ELISA обладают большей чувствительностью по сравнению с пассивной гемагглютинацией, которая в прошлом использовалась наиболее широко [[9](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#9), [21](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#21)], особенно при определении АТ-ТГ.

Серьезной проблемой является интерференция АТ-ТГ при определении уровня ТГ. Определение уровня ТГ в сыворотке, содержащей АТ-ТГ, представляет существенные трудности из-за связывания ТГ эндогенными антителами, а также, возможно, в связи с повышением метаболического клиренса ТГ вследствие его вытеснения из иммунных комплексов ТГ+АТ-ТГ [[22](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#22)]. Об этом очень важно помнить при наблюдении пациентов, которые получили комплексное лечение по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ (тиреоидэктомия + терапия 131I). Использование сверхчувствительных методов определения уровня ТГ при помощи нескольких моноклональных антител, судя по всему, также на позволяет обойти эту проблему [[22](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#22)]. В связи со сказанным, у пациентов, получавших лечение по поводу высокодифференцированного рака, уровень ТГ всегда должен определяться совместно с АТ-ТГ.

АТ-ТПО определяются у 90 — 95% пациентов с АИТ (\* это не значит обратного, то есть того, что у 90 — 95% с АТ-ТПО имеет место АИТ [Ф.В.]) и у 80% пациентов с болезнью Грейвса, а также у 15 — 20% пациентов с неаутоиммунными заболеваниями ЩЖ [[9](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#9)]. Опять же большей чувствительностью по сравнению с пассивной гемагглютинацией при определении АТ-ТПО обладает IRMA.

Показанием для определения уровня АТ-ТГ и АТ-ПТО является подозрение на АИТ, которое может базироваться на семейном анамнезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ, а также в случае выявления у пациента первичного гипотиреоза и/или зоба. Тем не менее, как уже писалось, отсутствие АТ-ТГ и/или АТ-ТПО не исключает возможность наличия АИТ, поскольку у очень небольшого числа пациентов, чаще в возрасте до 20 лет, циркулирующие антитела к ЩЖ при АИТ могут отсутствовать. С другой стороны, обнаружение в сыворотке пациента АТ-ТГ и/или АТ-ТПО еще не позволяет установить диагноз аутоиммунного заболевания ЩЖ, поскольку этот феномен может выявляться у части здоровых людей, а также у пациентов с заболеваниями ЩЖ неаутоиммунного генеза. То есть при обнаружении этих антител необходимо проведение дополнительного обследования с целью исключения АИТ. (\*Возникает закономерный вопрос, а зачем, собственно, определять эти антитела у лиц без других признаков патологии ЩЖ, например, зоба, гипотиреоза или тиреотоксикоза, то есть, по сути дела, «на всякий случай»? Очевидно, что определение антител к ЩЖ является тестом не первого (как ТТГ и пальпация), а, скорее, второго или даже третьего уровня [В.Ф.]). Среди других признаков АИТ в фазе эутиреоза следует указать на гипоэхогенность ЩЖ по данным УЗИ [[23](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#3)]. При тиреотоксикозе определение уровня АТ-ТПО и АТ-ТГ может использоваться для дифференциальной диагностики болезни Грейвса и неиммуногенного тиреотоксикоза, хотя АТ-рТТГ в этом плане имеют значительное преимущество.

Определение уровня АТ-ТГ и АТ-ТПО, наряду с оценкой функции ЩЖ, целесообразно перед назначением пациенту амиодарона, препаратов интерферона и лития [[24](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#24), [25](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#25)], поскольку носители антител имеют повышенный риск развития патологии ЩЖ, индуцированной этими препаратами.

Вне зависимости от ситуации, АТ-ТПО являются более чувствительным маркером аутоиммунной патологии ЩЖ, по сравнению с АТ-ТГ. В связи с этим, предпочтение следует отдавать именно определению АТ-ТПО. Исключением являются только пациенты, наблюдающиеся после лечения высокодифференцированного рака ЩЖ.

Существуют некоторые данные о том, что на фоне тиреостатической терапии болезни Грейвса, а также после удаления ЩЖ при этом заболевании хирургически или с помощью 131I, а кроме того на фоне заместительной терапии гипотиреоза, развившегося в исходе АИТ, может происходить снижение уровней АТ-ТГ и АТ-ТПО [[26](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#26)]. (\*Тем не менее, проводить определение уровня АТ-ТПО для оценки динамики аутоиммунного процесса при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ не рекомендуется, поскольку, во-первых, чувствительность классических антител в этом плане очень низка, а, во-вторых, как правило, в этом нет и практического смысла, как, например, после удаления ЩЖ или при уже развившемся гипотиреозе, который, вне зависимости от чего бы то ни было, требует заместительной терапии [В.Ф.]).

Во время беременности определение уровня АТ-ТПО может помочь выделить женщин с повышенным риском развития послеродового тиреоидита, который развивается у 5 — 10% всех женщин после родов и протекает с чередованием фаз деструктивного тиреотоксиокоза и транзиторного гипотиреоза [[27](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#27)]. Для носительниц АТ-ТПО этот риск составляет до 50%. Как правило, послеродовый тиреоидит заканчивается полным восстановлением функции ЩЖ, но в 20 — 30% случаев может развиваться стойкий гипотиреоз [[27](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#27)].

Номенклатура АТ-рТТГ

Антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) могут либо напрямую стимулировать функцию ЩЖ, либо блокировать биологические эффекты ТТГ [[10](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#10)]. Номенклатура АТ-рТТГ достаточно сложна, что связано с наличием большого числа методов их определения. Антитела, стимулирующие функцию ЩЖ (TSAb), повышают продукцию тироцитом цАМФ и их выработка лежит в основе патогенеза болезни Грейвса. Антитела, блокирующие рецептор ТТГ (TBAb), предотвращают активацию рецептора ТТГ и могут иметь значение в патогенезе атрофии ЩЖ и развитии гипотиреоза у некоторых пациентов с АИТ. Наиболее часто в клинической практике используется методика, в основе которой лежит вытеснение меченного ТТГ антителами сыворотки из связи с жидкофазным рецептором ТТГ, который выделяется с мембран тироцитов. Такие антитела получили название TBII (TSH-binding inhibiting immunoglobulins — иммуноглобулины, подавляющие связывание ТТГ). К этим иммуноглобулинам относятся как стимулирующие, так и блокирующие АТ-рТТГ [[10](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#0)]. В общем и целом, можно выделить два принципиально отличающихся метода определения уровня АТ-рТТГ:

1. Радиорецепторный анализ, основанный на подавлении антителами связывания радиоактивного ТТГ (125I-ТТГ) с его рецептором (TBII);

2. Биологические методы in vitro, при которых используются культуры тироцитов, где после воздействия АТ-рТТГ сыворотки пациента определяется повышение уровня цАМФ в случае стимулирующих антител или блокада продукции цАМФ, индуцированная ТТГ, в случае блокирующих антител.

Другие методы, такие как FACS или иммунопреципитация до настоящего времени остаются экспериментальными.

Наборы для определения TBII первого поколения используется растворимый свиной рецептор ТТГ [[28](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#28)]. Методы второго поколения, которые недавно стали доступны для клинической практики, используют рекомбинантный человеческий рецептор ТТГ, который иммобилизован в пробирке на твердой фазе [[29](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#29)]. (В России на конец 2003 года эти наборы компании BRAHMS зарегистрированы не были. Сразу следует оговориться, что такие наборы существенно дороже, чем наборы первого поколения. Дополнительная информация: <http://www.brahms.de/> [В.Ф.]). Это новое исследование используется в двух модификациях: выпускаются как наборы РИА с 125I-ТТГ, так и хемилюминисцентные наборы. Чувствительность наборов второго поколения выше, чем у наборов второго поколения (соответственно 99% и 80%), при этом она достигается без потери специфичности (99% и 99% соответственно). Следует еще раз отметить, что это исследование не несет информации, о каких именно антителах идет речь — о стимулирующих или блокирующих. Использование же биологических методов, особенно базирующихся на определении уровня цАМФ в культуре тироцитов человека [[30](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#30), [31](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#31)] для клинической практики пока не приемлемо.

**Определение уровня АТ-рттг в клинической практике**

Антитела, стимулирующие щитовидную железу (TSAb)

Чувствительные биологические методы позволяют выявить АТ-рТТГ в сыворотке 90% с болезнью Грейвса [[30](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#0), [32](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#2)]. Тем не менее, данные клинической картины, гормонального и инструментального исследования, у большинства пациентов, собственно для постановки диагноза делают это исследование излишним. Те ситуации, в которых, в принципе, может понадобиться определение АТ-рТТГ приведены в табл. 2. К ним относится гестационный гипертиреоз, субклинический тиреотоксикоз в сочетании с диффузным увеличением ЩЖ, эутиреоидная болезнь Грейвса с офтальмопатией.

Табл. 2. Показания для определения АТ-рТТГ в клинической практике

Дифференциальная диагностика

Тиреотоксикоз во время беременности

Субклинический тиреотоксикоз в сочетании с диффузным зобом

Эндокринная офтальмопатия на фоне эутиреоза1

Многоузловой токсический зоб с «горячими» узлами

Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и различных вариантов деструктивного тиреотоксикоза

Дифференциальная диагностика неонатального гипотиреоза, индуцированного материнскими антителами при эутопической локализации ЩЖ

Дифференциальная диагностики неонатального тиреотоксикоза

Прогноз рецидива болезни Грейвса после курса тиреостатической терапии2

1 Ограниченное значение; 2 Спорное показание

У большинства больных с эутиреоидной болезнью Грейвса и офтальмопатией могут быть выявлены циркулирующие АТ-рТТГ; дополнив обследование пациента МРТ орбит, диагноз может быть подтвержден. В регионах йодного дефицита определение АТ-рТТГ может помочь в дифференциальной диагностике болезни Грейвса и функциональной автономии ЩЖ, в ситуации, когда у пациента имеет место многоузловой зоб и отсутствует эндокринная офтамопатия [[33](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#3)]. Хотя, в этом случае может помочь значительно более дешёвое определение уровня АТ-ТПО [[34](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#34)], но чувствительность и, главное, специфичность последнего исследования куда ниже.

Определение уровня АТ-рТТГ может использоваться для оценки риска рецидива тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии болезни Грейвса. Уровень TBII к концу курса имеет достаточно высокую положительную прогностическую ценность (97,5%) и специфичность (73 — 99%) [[35](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#35)] в плане предсказания рецидива, но отрицательная прогностическая ценность (47,3%) и чувствительность (28 — 49%) — достаточно низки [[35](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#35), [36](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#36)]. Таким образом, исследование уровня АТ-рТТГ является достаточно ценным предиктором рецидива тиреотоксикоза в группе пациентов (по данным научных работ), но для отдельных пациентов, т.е., в клиническое практике, он «работает» не так хорошо.

При беременности у женщин с болезнью Грейвса АТ-рТТГ в отдельных, достаточно редких случаях, за счет трансплацентарного переноса в третьем триместре, могут обусловить развитие транзиторного неонатального тиреотоксикоза [[37](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#37)]. Распространенность болезни Грейвса среди беременных составляет примерно 1 случай на 500 женщин, а транзиторный неонатальный гипотиреоз развивается примерно у 2% детей, рожденных ими [[38](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#38)]. Из этих расчетов следует, что распространенность неонального тиреотоксикоза составляет 1 случай на 250 тысяч родов. В большинстве документированных случаев неонатального тиреотоксикоза, речь шла о детях, рожденных женщинами, которым в прошлом по поводу болезни Грейвса была предпринята аблативная терапия и они на протяжении беременности получали заместительную терапию, но у них продолжали определяться высокие концентрации АТ-рТТГ. (\*Это зависит от уровня медицинской помощи и подходов к лечению болезни Грейвса. В нашей стране, в отличие от стран Запада, продолжает доминировать органосохраняющая тактика хирургии болезни Грейвса и практически отсутствует возможность получения терапии 131I. В связи с этим, надо полагать, что большая часть случаев неонатального тиреотоксикоза придется на детей, у матерей которых во время беременности имела место активная болезнь Грейвса с тиреотоксикозом. С другой стороны, к сожалению, до сих пор при болезни Грейвса выявленной во время беременности, женщин вынуждают её прерывать, вопреки принятым во всем мире подходам [В.Ф.]).

В ряде случаев, при очень высоком уровне АТ-рТТГ тиреотоксикоз может развиваться уже внутриутробно [[37](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#37)]. В табл. 3 перечислены те ситуации, в которых у беременных женщин с болезнью Грейвса целесообразно оценить уровень АТ-рТТГ. В большинстве случаев транзиторный неонатальный тиреотоксикоз развивается не внутриутробно, а на первой неделе жизни ребенка, что, видимо, может быть связано с тем, что часть тиреостатиков, которые в ряде случаев продолжает получать беременная, проникают через плаценту. Тяжесть неонатального тиреотоксикоза и его продолжительность зависят от уровня АТ-рТТГ у матери. Предположительный период полувыведения материнских АТ-рТТГ из организма новорожденного составляет 2 — 3 недели [[39](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#39)]. Самая большая продолжительность неонатального тиреотоксикоза по данным литературы составляет 2 — 3 месяца [[39](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#39)]. Очень редко манифестация тиреотоксикоза происходит позже — на 1 — 2 месяце жизни, что объясняется проникновением к плоду как стимулирующих, так и блокирующих АТ-рТТГ [[39](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#39)].

Табл. 3. Показания для определения уровня АТ-рТТГ во время беременности

Первый триместр

Тиреотоксикоз, выявленный в первом триместре

Третий триместр

Прогноз и профилактика неонатального тиреотоксикоза

Неонатальный тиреотоксикоз у детей, рожденных раньше

Болезнь Грейвса\*

После операции на ЩЖ или 131I, при сохранении эутиреоза

После удаления ЩЖ (хирургически, 131I) на фоне компенсации гипотиреоза L-T4

На фоне тиреостатической терапии, если в третьем триместре сохраняется потребность в относительно высоких доза тиреостатика

\* Если у женщины в прошлом достигнута стойкая ремиссия болезни Грейвса после курса тиреостатической терапии, то АТ-рТТГ в третьем триместре беременности определять необходимости нет, поскольку ремиссия, развившаяся после курса тиреостатической терапии, в отличие от ситуации, когда ЩЖ удаляется, соответствует истинной иммунологической ремиссии [В.Ф.].

Антитела, блокирующие щитовидную железу (TВAb)

TBAb в ряд случаев могут определяться при атрофическом тиреоидите и очень редко при гипотиреозе в исходе гипертрофической формы АИТ. По данным разных авторов распространенность TBAb при атрофической форме АИТ составляет 10 — 75%, а при гипертрофическом АИТ — 0 — 20% [[40](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#40), [41](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#41)]. Высокий уровень TBAb описан у женщин, у детей которых диагностировался транзиторный неонатальный гипотиреоз [[42](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#42)]. Трансплацентарный перенос TBAb, приведший к транзиторному неонатальному гипотиреозу был впервые описан Matsuura N., et al. [[43](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#43)] у двух детей, у матери которых был гипотиреоз в исходе АИТ. После этого достаточно давнего описания, в литературе можно найти еще несколько подобных сообщений. Во всех случаях после исчезновения антител из крови новорожденного эутиреоз восстанавливался. Предположительное время полужизни TBAb в организме новорожденного составляет от 1 — 2 недель до 1 — 2 месяцев [[44](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#44)]. В недавнее исследование, посвященное скринингу врожденного гипотиреоза, проведенное в Северной Америке, было включено 788 новорожденных (из популяции в 1614 тысяч), у которых при скрининге был диагностирован врожденный гипотиреоз [[45](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#45)]. При помощи радиорецепторного анализа у всех новорожденных исследовался уровень АТ-рТТГ. В результате было показано, что распространенность неонатального гипотиреоза, индуцированного материнскими TBII составила около 2% всех случаев врожденного гипотиреоза или 1 случай на 180 тысяч родов.

Для эффективного предотвращения неонатального транзиторного гипотиреоза у женщин с гипотиреозом в исходе атрофической формы АИТ во время беременности целесообразна оценка уровня АТ-рТТГ. В исследовании, в которое были включены более 100 тысяч женщин с АИТ и их детей [[46](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#46)], было показано, что риск неонатального транзиторного гипотиреоза строго ассоциирован с высоким уровнем TBII (более 300 Ед/л по результатам коммерческих радиорецепторных наборов).

[[вверх](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-4-03-1.html#top)] [[к оглавлению](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/index.htm)]

РЕЗЮМЕ

Определение уровня АТ-ТГ и АТ-ТПО является широко используемым методом диагностики аутоиммунных заболеваний ЩЖ, поскольку они выявляются в крови у большинства пациентов с этой патологией. Тем не менее, одного только обнаружения повышения уровня этих антител не достаточно для постановки диагноза аутоиммунного заболевания, поскольку нередко этот феномен определяется и у здоровых людей и у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Для корректной постановки диагноза необходимо комплексное обследование, подразумевающее определение уровня ТТГ и УЗИ ЩЖ. Определение уровня АТ-ТПО у беременных женщин позволяет выделить группу риска по развитию послеродового тиреоидита, риск которого у носительниц этих антител достигает 50%. Определение уровня АТ-ТГ необходимо у пациентов наблюдающихся после аблативной терапии по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, поскольку эти антитела могут исказить результаты определения уровня тиреоглобулина, который является основным маркером рецидива заболевания. В связи с этим определение уровня АТ-ТГ у таких пациентов всегда рекомендуется проводить параллельно определению уровня тиреоглобулина. Исследование уровня АТ-ТПО для диагностики аутоиммунных заболевания ЩЖ всегда более информативно по сравнению с определением уровня АТ-ТГ.

АТ-рТТГ могут быть полезны в рамках комплексной дифференциальной диагностики болезни Грейвса и таких заболеваний как функциональная автономия ЩЖ, деструктивные тиреоидиты, а также при изолированной эндокринной офтальмопатии. Определение уровня АТ-рТТГ в конце курса тиреостатической терапии позволяет прогнозировать рецидив и ремиссию заболевания, но для индивидуального прогноза ценность этого исследования значительно ниже, чем в группе пациентов (в научных исследованиях). Определение уровня АТ-рТТГ у беременных женщин с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ позволяет прогнозировать риск развития неонатального гипер- и гипотиреоза, которые встречаются весьма редко.

**Список литературы**

Mariotti S., Pinchera A. In Greer M.A., Ed. The thyroid gland. — Raven Press Ltd, New York — 1990 — P. 147 — 152.

Volpe R. Autoimmune thyroiditis. in Werner and Ingbar's The thyroid. — Lippincott Company, Philadelphia — 1991 — P. 921 — 924.

Weetman A.P., Mc Gregor A.M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. // Endocrine Rev — 1994 — Vol. 15. — P. 788 — 830.

Rose N.R., and Burek C.L. Antibodies to thyroglobulin in health and disease. // Appl. Biochem. Biotechnol. — 2000 — Vol. 83. — P. 245 — 251.

Rose N.R., Twarog F.J., Crowle A.J. Murine thyroiditis: importance of adjuvant and mouse strain for the induction of thyroid lesions. // J. Immunol. — 1971 — Vol. 106. — P. 698 — 704.

Caturegli P., Mariotti S., Kuppers R.C., et al. Epitopes on thyroglobulin: a study of patients with thyroid disease. // Autoimmunity — 1994 — Vol. 18. — P. 41 — 49.

Khoury E.L., Hammond L., Bottazzo G.F., Doniach D. Presence of the organ specific "microsomal" autoantigen on the surface of human thyroid cells in culture: its involvement in complement-mediated cytotoxicity. // Clin. Exp. Immunol. — 1981 — Vol. 45. — P. 316 — 328.

McLachlan S.M., Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: Cloning, expression, and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. // Endocrine Rev. — 1992 — Vol. 13. — P. 192 — 206.

Mariotti S., Caturegli P., Piccolo P., et al. Antythyroid peroxidase antibodies in thyroid diseases. // J. Clin. Edocrinol. Metab. — 1990 — Vol. 71. — P. 661 — 669.

Rees Smith B., McLachlan S.M., Furmaniak J. Antibodies to the thyrotropin receptor. // Endocrine Rev. — 1988 — Vol. 9. — P. 106 — 121.

Parmentier M., Libert F., Maenhaut C., et al. Molecular cloning of the thyrotropin receptor. // Science — 1989 — Vol. 246. — P. 1620 — 1622.

Shenker A. Protein-coupled receptor structure and function: the impact of disease causing mutations. // Bailliere's Clin. Endocrinol. Metabol. — 1995 — Vol. 9. — P. 427 — 451.

Vassart G., Dumont J.E. The thyrotropin receptor and the regulation of thyroid function and growth. // Endocrine Rev. — 1992 — Vol. 13. — P. 596 — 611.

Dai G., Levy O., Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. // Nature — 1996 — Vol. 379. — P. 458 — 460.

Spitzweg C., Heufelder A.E. Update on the thyroid sodium iodide symporter: a novel thyroid antigen emerging on the horizon. // Eur. J. Endocrinol. — 1997 — Vol. 137. — P. 22 — 23.

Tonacchera M., Agretti P., Ceccarini G., et al. Antibodies from patients with autoimmune thyroid disease do not interfere with the activity of the human iodide symporter gene stably transfected in CHO cells. // Eur. J. Endocrinol. — 2001 — Vol. 144. — P. 611 — 618.

Marino M., Zheng G., Chiovato L., et al. Role of megalin (gp330) in transcytosis of thyroglobulin by thyroid cells: a novel function in the control of thyroid hormone release. // J. Biol. Chem. — 2000 — Vol. 275. — P. 7125 — 7138.

Marino M., Chiovato L., Friedlander J.A., et al. Serum antibodies against megalin (GP330) in patients with autoimmune thyroiditis. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999 — Vol. 84. — P. 2468 — 2474.

Vanderpump M., Tunbridge W., French J.M., et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. // Clin. Endocrinol. — 1995 — Vol. 43. — P. 55 — 68.

Mariotti S., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A. The aging thyroid. // Endocrine Rev. — 1995 — Vol. 16. — P. 686 — 715.

Mariotti S., Pisani S., Russova A., Pinchera A. A new solidphase immunoradiometric assay for anti-thyroglobulin antibody. // J. Endocrinol. Invest. — 1982 — Vol. 5. — P. 227 — 233.

Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P., et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin antibodies: an unobtainable goal? // J. Clin. Endocirol. Metab. — 1995 — Vol. 80. — P. 468 — 472.

Marcocci C., Vitti P., Cetani F., Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991 — Vol. 72. — P. 209 — 218.

Watanabe I.J., Hashimoto E., Hisamitsu T. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-a therapy for chronic hepatitis C. // Am. J. Gastrenterol. — 1994 — Vol. 89. — P. 399 — 408.

Martino E., Aghini Lombardi F., Bartalena L. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. // Arch. Int. Med. — 1994 — Vol. 154. — P. 2722 — 2729.

Chiovato L., Marcocci C., Mariotti S., Pinchera A. L-thyroxine therapy induces a fall of thyroid microsomal and thyroglobulin antibodies in idiopathic myxedema and in hypothyroid, but not in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. // J. Endocrinol. Invest. — 1986 — Vol. 9. — P. 299 — 307.

Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002 — Vol. 9. — P. 4042 — 4047.

Southgate K., Creagh F.M., Teece M., et al. A receptor assay for the measurement of the TSH receptor antibodies in unextracted serum. // Clin. Endocrinol. — 1984 — Vol. 20. — P. 539 — 548.

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 — Vol. 84. — P. 90 — 97.

Vitti P., Valente W.A., Ambesi-Impiombato F.S., et al. Graves' IgG stimulation of continuously cultured rat thyroid cells: a sensitive and potentially useful clinical assay. // J. Endocrinol. Invest. — 1982 — Vol. 5. — P. 179 — 182.

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 — Vol. 76. — P. 499 — 503.

Takasu N., Oshiro C., Akamine H., et al. Thyroid-stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves' patients and in 686 normal subjects. // J. Endocrinol. Invest. — 1997 — Vol. 20. — P. 452 — 461.

Macchia E., Concetti R., Borgoni F., et al. Assays of TSH-receptor antibodies in 576 patients with various thyroid disorders: their incidence, significance and clinical usefulness. // Autoimmunity — 1989 — Vol. 3. — P. 103 — 112.

Davies T.F., Roti E., Braverman L.E., DeGroot L.J. Thyroidcontroversy- Stimulating antibodies. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998 — Vol. 83. — P. 3777 — 3785.

Vitti P., Rago T., Chiovato L., et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. // Thyroid — 1997 — Vol. 7. — P. 369 — 375.

Talbot J.N., Duron F., Feron R., et al. Thyroglobulin, thyrotropin-binding inhibiting immunoglobulins assayed at the withdrawal of antithyroid drug therapy as predictors of relapse of Graves' disease within one year. // J. Endocrinol. Invest. — 1989 — Vol. 12. — P. 595 — 598.

McKenzie J.M., Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. // Thyroid — 1992 — Vol. 2. — P. 155 — 163.

Fisher D.A. Neonatal thyroid disease in the offspring of women with autoimmune thyroid disease. // Thyroid Today — 1986 — Vol. 9. — P. 1 — 7.

Zakarija M., McKenzie J.M., Hoffman W.H. Prediction and therapy of intrauterine and late onset neonatal hyperthyroidism. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986 — Vol. 62. — P. 368 — 371.

Chiovato L., Vitti P., Santini F., et al. Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid AT. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990 — Vol. 71. — P. 40 — 45.

Arikawa K., Ichikawa Y., Yoshida T., et al. Blocking type anti thyrotropin receptor antibody in patients with non goitrous hypothyroidism: its incidence and characteristics of action. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985 — Vol. 60. — P. 953 — 958.

Zakarija M., McKenzie J.M., Eidson M.S. Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990 — Vol. 70. — P. 1239 — 1246.

Matsuura N., Yamada Y., Nohara Y., et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. // N. Engl. J. Med. — 1980 — Vol. 303. — P. 738 — 741.

Usala A.L., Wexler I., Posch A., Gupta M.K. Elimination kinetics of maternally derived thyrotropin receptorblocking antibodies in a newborn with significant thyrotropin elevation. // Am. J. Dis. Child. — 1992 — Vol. 146. — P. 1074 — 1077.

Brown R.S., Bellisario R.L., Botero D., et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996 — Vol. 81. — P. 1147 — 1151.

Tamaki H., Amino N., Aozasa M., et al. Effective method for prediction of transient hypothyroidism in neonates born to mothers with chronic thyroiditis. // Am. J. of Perinatol. — 1989 — Vol. 6. — P. 296 — 303.