

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТТГ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА

Г.Е. Смирнова, С.А. Прокофьев, Я.С. Зверева, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

Эндокринологический научный центр РАМН

Цель исследования. Определить клиническое значение исследования антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) у детей с болезнью Грейвса (БГ). В исследование были включены 30 детей с впервые выявленной БГ, у которых исходно, затем каждые 6 мес тиреостатической терапии и спустя 12 мес после ее отмены оценивалась функция щитовидной железы (ЩЖ). Уровень АТ-рТТГ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) первого поколения.

Результаты. В дебюте заболевания у 87% детей были выявлены положительные значения АТ-рТТГ, у 13% расценены как сомнительные. Нормализация уровня АТ-рТТГ определялась у 56% пациентов в среднем через 13 ± 5 мес терапии, но у 23% в дальнейшем произошло их повышение в среднем на $1,8 \pm 0,2$ Ед/л. Выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнем АТ-рТТГ и объемом щитовидной железы ($r_s = 0,5$; $p = 0,01$), уровнем АТ-рТТГ и св.Т₄ ($r_s = 0,5$; $p = 0,01$) на фоне терапии. После отмены терапии рецидив тиреотоксикоза развился у 38,9% пациентов: у всех больных с уровнями АТ-рТТГ более 10 Ед/л, у 37,5% – с уровнями АТ-рТТГ 1–10 Ед/л, у 14,3% – с “негативными” значениями. В дебюте заболевания медиана уровня АТ-рТТГ в группе с рецидивом составила 12,0 (1,42–38,9) Ед/л, в группе с ремиссией – 6,6 (1,43–25,7) Ед/л ($p > 0,05$), в конце курса лечения медиана АТ-рТТГ в группе с рецидивом – 3,85 (0,64–68,9) Ед/л, в группе с ремиссией – 0,63 (0,12–6,4) Ед/л ($p = 0,025$). После отмены терапии в группе с рецидивом отмечалась тенденция к увеличению АТ-рТТГ по сравнению с группой, имеющей ремиссию. “Поддерживающая” доза тиамазола в группе с рецидивом составила $0,06 \pm 0,04$ мг/кг/сут, в группе с ремиссией – $0,16 \pm 0,04$ мг/кг/сут ($p = 0,003$).

Выводы. Исследование уровней АТ-рТТГ у детей с БГ имеет большое прогностическое значение для определения течения заболевания и результата тиреостатической терапии. Высокий уровень АТ-рТТГ в дебюте заболевания и в конце курса терапии, отсутствие нормализации на фоне терапии являются факторами риска развития рецидива после ее отмены.

Clinical and Prognostic Value of Anti-thyrotropin Antibodies in Children with Graves' Disease

G.E. Smirnova, S.A. Prokofiev, J.S. Zvereva, O.B. Beslepina, V.A. Peterkova

The aim of the study was to determine the clinical meaning of TSH receptor antibody (TRAb) measurement in patients with Graves' disease (GD). We measured the level of total TRAb using the 1st generation of enzyme multiplied immunoassay and studied thyroid status in 30 children with GD at the onset of disease, every 6 months on antithyroid drug therapy and during 12 months after its discontinuation. We investigated the correlation between the changes of thyroid hormones, thyroid volume and TRAb, so as TRAb level and risk of relapse. Results. At disease onset 87% of children presented with “positive” TRAb values, 13% were considered “ambiguous”. TRAb level normalization was evident in 56% patients in mean 13 ± 5 months of therapy, but 23% demonstrated its elevation in future, mean 1.8 ± 0.2 IU/L. TRAb level and thyroid volume ($r_s = 0.5$, $p = 0.01$), TRAb and FT₄ levels ($r_s = 0.5$, $p = 0.01$) on therapy positively correlated. After discontinuation of medication in 38.9% of patients thyrotoxicosis relapsed (all patients with TRAb > 10 IU/L, 37.5% of patients with TRAb 1–10 IU/L, and 14.3% with “negative” values). At the onset of disease Me TRAb was 12.0 (1.42–38.9) IU/L in relapse group and 6.6 (1.43–25.7) IU/L ($p > 0.05$) in remission group; at the end of the treatment it became 3.85 (0.64–68.9) IU/L and 0.63 (0.12–6.4) IU/L ($p = 0.025$) respectively. After therapy discontinuation the relapse group trended to TRAb elevation compared to remission group. “Support” methimazole dose was 0.06 ± 0.04 mg/kg/day in remission group and 0.16 ± 0.04 mg/kg/day ($p = 0.003$) in relapse group. Conclusion. Measurement of TRAb in children with GD is very useful for prediction of disease progression and therapy results. High TRAb level at the onset of disease and at the end of therapy, absence of normalization on therapy are the risk factors for relapse after therapy discontinuation.

Болезнь Грейвса (БГ, диффузный токсический зоб) является аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, которое развивается вследствие нарушений клеточного и гуморального иммунитета, в результате чего происходит выработка аутоантител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), стимулирующих секреторную функцию тиреоцитов и приводящих к их пролифе-

рации. Открытие, сделанное в 1956 г., положило начало выяснению аутоиммунной природы БГ. D. Adams и H. Purves обнаружили, что вещество, выделенное из крови больных БГ, вызывает тиреотоксикоз у мышей [7]. Это вещество было названо LATS (long acting thyroid stimulator) и впоследствии отнесено к группе иммуноглобулинов класса G. После от-

крытия структуры рецептора ТТГ в 1960-х годах [28] было обнаружено, что LATS имеют конкурирующее с тиреотропным гормоном сродство к рецептору ТТГ. В дальнейшем исследователи определили структуру LATS как совокупность антител к рецептору ТТГ. В настоящее время известно несколько видов антител к рецептору ТТГ, обладающих разным влиянием на тиреоцит. Стимулирующие антитела (ТСАт), подобно ТТГ, вызывают гиперфункцию и пролиферацию тиреоцитов и в большом количестве выявляются у больных с БГ [35]. Блокирующие антитела (ТБАт) имеют противоположное влияние на клетки щитовидной железы и выявляются у некоторых больных с гипотиреозом [13, 22]. Кроме различий в биологическом действии, ТСАт и ТБАт различаются по иммунохимической структуре [19, 40] и имеют сродство с различными эпитопами рецептора ТТГ [26]. ТСАт и ТБАт пока дифференцируются только с помощью биологических методов [10, 16, 23, 24, 29]. Трудоемкость этого метода сказывается на его распространении за пределы экспериментальных лабораторий [23, 24]. В клинической практике отдается предпочтение исследованию антител к рецептору ТТГ (ТВII), не дифференцирующихся на стимулирующие и блокирующие, с использованием коммерческих наборов, основанных на конкурентном ингибировании связывания тиреотропного гормона с рецептором ТТГ. В основе метода лежит радиоиммунный или иммуноферментный анализ [16].

Вопрос о влиянии циркулирующих АТ-рТТГ на результат тиреостатической терапии больных с БГ остается спорным среди практикующих врачей. В ряде проведенных исследований показано прогностическое значение АТ-рТТГ в развитии и течении БГ у взрослых больных [2, 4–6, 11, 33, 42]. БГ у детей, как и у взрослых, является аутоиммунным заболеванием, но встречается в 15–20 раз реже [20, 39], поэтому работы, посвященные этой проблеме у детей, немногочисленны.

Материал и методы

В исследование было включено 30 детей, средний возраст которых составил $11,3 \pm 3,3$ (от 3 до 16) года, с впервые установленным диагнозом БГ. Соотношение девочек и мальчиков было 4 : 1. Длительность наблюдения составила в среднем 24 мес (от 6 до 36 мес). У 23% родственники первой линии родства имели аутоиммунные заболевания щитовидной железы (БГ – у 3, хронический аутоиммунный тиреоидит – у 4). У всех пациентов каждые 6 мес наблюдения на фоне проводимой тиреостатической терапии и после ее отмены в течение 12 мес определялись уровни ТТГ, свободного T_4 (св. T_4), исследовались антитела к рецептору ТТГ, проводилось УЗИ щито-

видной железы с определением ее объема (ОЩЖ) и оценкой экзогенности и васкуляризации. Всем пациентам была назначена тиреостатическая терапия тиамазолом в режиме титрования дозы: на этапе компенсации тиреотоксикоза назначалась “стартовая” доза тиамазола из расчета $0,7–1,0$ мг/кг/сут для детей с массой до 45 кг и 30 мг/сут с массой больше 45 кг. После достижения компенсации тиреотоксикоза (нормализация св. T_4) доза постепенно снижалась до “поддерживающей”. Отмена тиреостатической терапии проводилась при наличии состояния эутиреоза (нормализация ТТГ, св. T_4) в течение не менее 3 мес на фоне “поддерживающей” дозы. Длительность терапии тиамазолом составила в среднем $25,9 \pm 5,3$ мес.

Определение св. T_4 и ТТГ проводилось при помощи автоматизированной системы Vitros методом усиленной люминесценции. Референсные значения: ТТГ – $0,25–3,5$ мЕд/л; св. T_4 – $9–20$ пмоль/л. АТ-рТТГ (ТВII) определялись при помощи набора первой генерации Medizym T.R.A (Германия) с применением иммуноферментного анализа (ИФА). Специфичность метода принималась за 76%, чувствительность – 80%. Референсные значения АТ-рТТГ менее 1,0 Ед/л, “серая зона” соответствовала интервалу от 1,0 до 1,5 Ед/л. Значения АТ-рТТГ $< 1,0$ Ед/л определялись как “негативные”, более 1,5 Ед/л – как “позитивные”, промежуточные значения – как “сомнительные”. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате Philips Sona 5500 (Япония) с линейным датчиком 7,5–12 МГц шириной 3 см. Объем щитовидной железы (ОЩЖ) рассчитывался по общепринятой методике, предложенной J. Brun et al. в 1981 г. [9]. Для оценки размера щитовидной железы использовались нормативы, принятые ВОЗ в 2001 г. [41] в зависимости от пола и относительно площади поверхности тела (ППТ). Для сравнения изменений объема щитовидной железы у детей разного возраста использовался унифицированный показатель увеличения объема щитовидной железы (ПУОЩЖ), который обозначал превышение объема щитовидной железы над верхней границей нормальных значений (97 перцентиль), принятой за 100%: $ПУОЩЖ = ОЩЖ \times 100 / ОЩЖ_{97}$.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Biostatistica 4,03 [3] и Microsoft Excel 2003. Данные представлены в виде медианы (минимум – максимум) или среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При сравнении порядковых параметров использовались критерии Манна–Уитни и Уилкоксона. Связь между различными показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

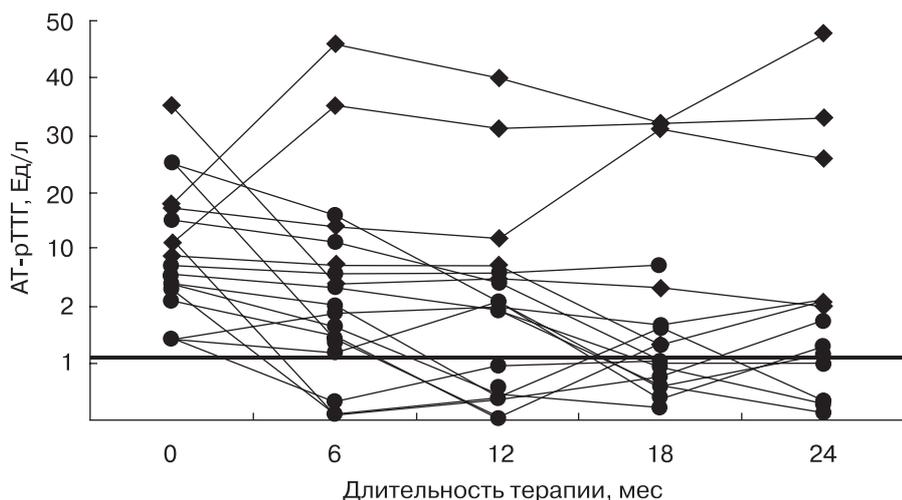


Рис. 1. Динамика АТ-рТТГ на фоне тиреостатической терапии у отдельных пациентов.

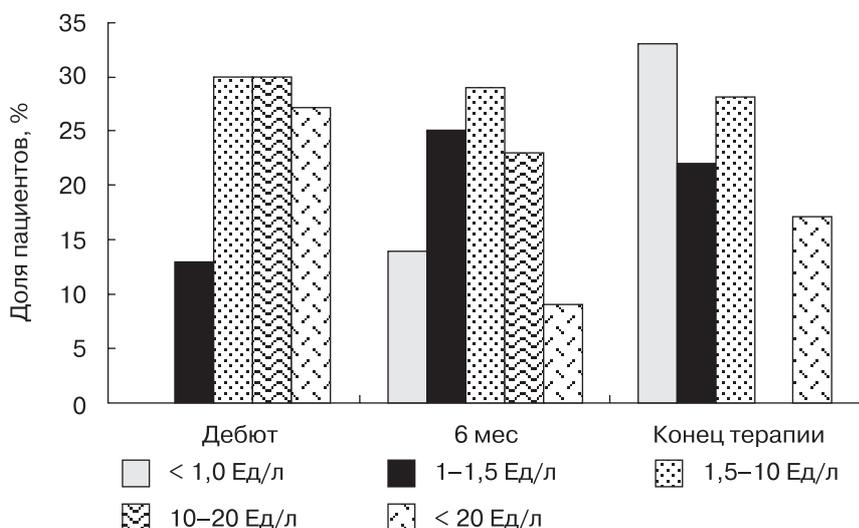


Рис. 2. Количественная характеристика уровней АТ-рТТГ на фоне консервативной терапии.

При сравнении двух групп с нормальным распределением данных использовался критерий Стьюдента (t). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В дебюте заболевания у всех детей было получено лабораторное подтверждение тиреотоксикоза: медиана св. Т₄ в крови – 50,3 пмоль/л (11–90), медиана ТТГ – 0,01 (0,01–0,25) МЕд/л, медиана ПУОЩЖ – 210% (87,8–489,6), уровень АТ-рТТГ в среднем составил 12,1 (1,4–38,9) Ед/л (табл. 1). В дебюте заболевания у всех детей выявлены уровни АТ-рТТГ, превышающие референсные значения, из них у 87% детей были выявлены позитивные показатели АТ-рТТГ, а у 13% – сомнительные. На фоне проводимой терапии достоверное (p < 0,05) снижение АТ-рТТГ было зафиксировано через 6 мес (Me 3,0, от 0,07 до 66,7 Ед/л). Максимальное количество пациентов, у кого произошла нормализация АТ-рТТГ в течение

курса терапии, составило 56%: в первые 6 мес терапии – у 14% больных, через 12 мес еще у 25%, через 18 мес еще у 17%. У 23% пациентов после достижения нормальных значений произошло повышение уровней АТ-рТТГ в среднем на 1,8 ± 0,2 Ед/л (рис. 1). Таким образом, к концу курса тиреостатической терапии (в среднем через 2 года лечения) “негативные” значения АТ-рТТГ сохранились у 33% пациентов, у 17% были расценены как сомнительные, и у 45% их уровень был повышенным (рис. 2). Отмечено статистически значимое снижение уровня АТ-рТТГ по сравнению с началом заболевания, медиана которого составила 2,3 Ед/л (от 0,1 до 53,7 Ед/л; p < 0,001) (см. табл. 1). Нормализация АТ-рТТГ была достигнута в среднем лишь через 13 ± 5 мес от начала лечения. В конце курса терапии отмечено достоверное (p < 0,02) повышение уровня ТТГ, снижение уровня св. Т₄ в сыворотке крови (p < 0,02) и уменьшение объема щитовидной железы (p < 0,05) по сравнению с показателями в дебюте заболевания

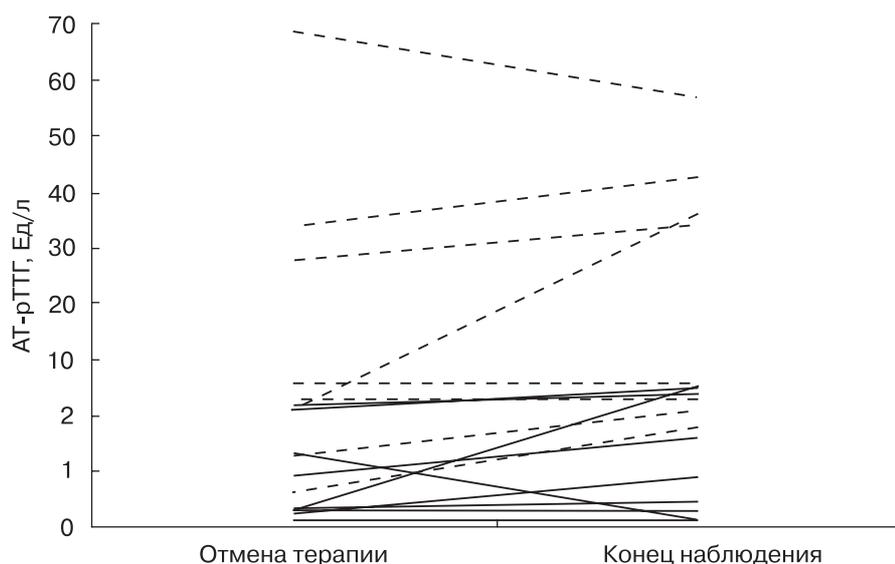


Рис. 3. Динамика уровня АТ-рТТГ у отдельных пациентов после отмены тиреостатической терапии. (Пунктир – рецидив тиреотоксикоза, сплошная линия – нет рецидива.)

Таблица 1. Уровень ТТГ, св.Т₄, АТ-рТТГ и объем щитовидной железы у детей с БГ (Ме (min, max))

	n	ТТГ, МЕд/л	св. Т ₄ , пмоль/л	ПУОЩЖ, %	АТ-рТТГ, Ед/л
Дебют	30	0,01 (0,01–0,25)	50,3 (11–90)	210 (87,8–489,6)	12,1 (1,42–38,9)
Окончание курса терапии	18	1,8* (0,05–4,3), p < 0,02	14,7* (8,1–20,0), p < 0,02	167,8* (87,8–487,8), p < 0,05	2,3* (0,1–53,7), p < 0,001
После отмены тиреостатической терапии	18	0,3 (0,01–6,8)	19,3* (11,8–53,0), p < 0,02	174,8 (69,9–496,2)	3,6 (0,01–56,9)

* p < 0,05 при сравнении с показателями в дебюте в одной группе.

(см. табл. 1). При этом нормализация уровня св. Т₄ у подавляющего числа пациентов была достигнута в первые месяцы ($1,5 \pm 0,5$ мес) лечения, а нормализация ТТГ в среднем через $8,3 \pm 3$ мес.

Продолжительность тиреостатической терапии составила $25,9 \pm 5,3$ мес. После отмены больные наблюдались в течение 12 мес. Медиана АТ-рТТГ в конце наблюдения составила 3,6 (0,1–56,9) Ед/л, что не имело достоверных ($p > 0,05$) отличий от показателей перед отменой (см. табл. 1), но имелась тенденция к их увеличению. Рецидив тиреотоксикоза был выявлен у 38,9% пациентов в среднем через $7 \pm 1,6$ мес после отмены лечения. Рецидив развился у всех пациентов с зафиксированными уровнями АТ-рТТГ более 10 Ед/л на момент отмены, у 14,3% пациентов, имеющих “негативные” значения АТ-рТТГ, и у 37,5% с уровнями антител от 1,0 до 10 Ед/л на момент отмены терапии (рис. 3). Гипотиреоз развился только у одного пациента, что составило 5,5%. Уровень АТ-рТТГ в сыворотке у этого пациента на момент отмены и в последующем сохранялся в пределах референсных значений. При оценке зависимости динамики показателей, на фоне тиреостатической терапии, выявлена положительная корреляция между уровнями АТ-рТТГ и объемом щитовидной железы ($r_s = 0,5$; $p = 0,01$), уровнями АТ-

рТТГ и количеством св.Т₄ ($r_s = 0,5$; $p = 0,01$), обратно пропорциональная зависимость между уровнями АТ-рТТГ и уровнем ТТГ в крови ($r_s = -0,5$; $p = 0,02$).

Сравнительный анализ пациентов с рецидивом тиреотоксикоза (группа 1; n = 7) и группы детей, имеющих стойкую ремиссию (группа 2; n = 11) после окончания курса тиреостатической терапии, показал, что в дебюте заболевания достоверных различий между уровнями АТ-рТТГ в группах выявлено не было. Однако в группе 1 отмечалась тенденция к более высоким значениям (табл. 2, рис. 4). На фоне проводимой тиреостатической терапии в обеих группах выявлена положительная динамика АТ-рТТГ, однако в конце курса терапии в группе 2 (Ме 0,63 Ед/л; уровень – 0,12–6,4) показатель был достоверно ($p = 0,025$) ниже, чем в группе 1 (Ме – 3,85 Ед/л; уровень – 0,64–68,9). После ее отмены тиреостатической терапии в группе с рецидивом отмечалась тенденция к увеличению уровней антител (Ме – 34,0 Ед/л; уровень – 1,8–57,0; $p > 0,05$), чего не отмечалось в группе 2 (Ме – 1,26 Ед/л; уровни 0,01–6,2) (см. табл. 2, рис. 4).

Не было выявлено отличий между группами в показателях ТТГ и св. Т₄ на фоне проводимой тиреостатической терапии ($p > 0,05$). Объем щитовидной железы в дебюте заболевания был выше в группе 2

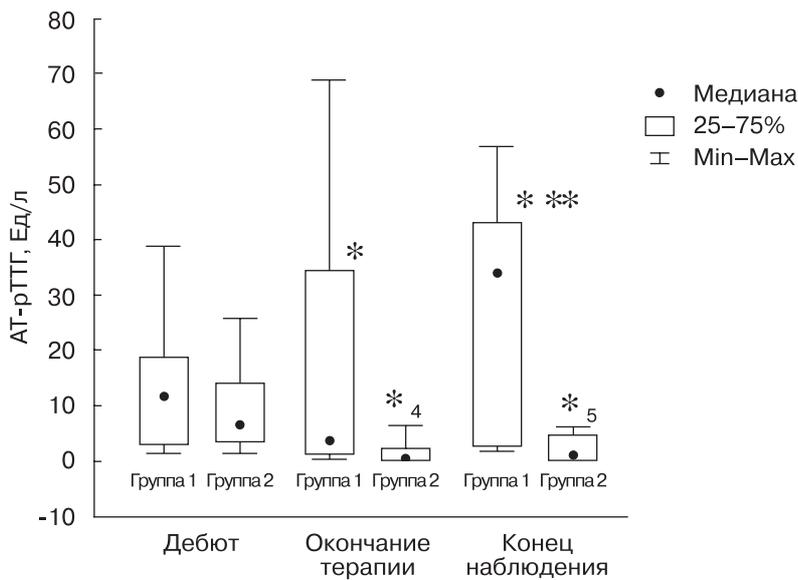


Рис. 4. Сравнительная характеристика динамики АТ-рТТГ в группах 1 и 2.

* $p < 0,05$ при сравнении с показателями в дебюте в одной группе.
 ** $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим исследованием в одной группе.
 4 $p = 0,025$ при сравнении с группой 1.
 5 $p = 0,02$ при сравнении с группой 1.

Таблица 2. Динамика уровня ТТГ, св.Т₄, АТ-рТТГ и объема щитовидной железы и в группах 1 и 2

	Группа	ТТГ, МЕд/л	св. Т ₄ , пмоль/л	ПУОЩЖ, %	АТ-рТТГ, Ед/л
Дебют	1	0,01 (0,01–0,06)	64,0 (33,2–90,0)	195,9 (110,1–488,8)	12 (1,42–38,9)
	2	0,01 (0,01–0,16)	49,8 (11,0–83,2)	245,2 ³ (146,8–489,6)	6,6 (1,43–25,7)
Окончание курса терапии	1	2,1* (0,3–2,7)	14,2* (8,1–20,0)	215* (87,8–487,8)	3,85* (0,64–68,9)
	2	1,55* (0,05–4,3)	14,7* (11,7–18,8)	162,8* (103,5–328,7)	0,63* ⁴ (0,12–6,4)
После отмены	1	0,01** (0,01–0,03)	32,8* (17,6–53,0)	305*, ** (128–496,2)	34*, ** (1,8–57,0)
	2	0,95* ⁵ , ** ¹ (0,27–6,8)	17,3* ² , ** ² (11,8–22,6)	148,0* (73,4–263,0)	1,26* ⁵ (0,01–6,2)

* $p < 0,05$ при сравнении с показателями в дебюте в одной группе;
 ** $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим исследованием в одной группе;
¹ $p < 0,001$ при сравнении с группой 1;
² $p = 0,004$ при сравнении с группой 1;
³ $p = 0,036$ при сравнении с группой 1;
⁴ $p = 0,025$ при сравнении с группой 1;
⁵ $p = 0,02$ при сравнении с группой 1.

($p = 0,036$). К концу терапии он уменьшился достоверно в обеих группах, но после отмены терапии в группе 1 отмечалось постепенное увеличение ОЩЖ, тогда как в группе 2 не увеличения отмечено не было (см. табл. 2). Для поддержания эутиреоидного состояния пациентам группы 2 потребовалась меньшая ($p = 0,003$) доза тиреостатического препарата, чем для пациентов из группы 1 ($0,06 \pm 0,04$ мг/кг и $0,16 \pm 0,04$ мг/кг соответственно). Более высокие уровни АТ-рТТГ отмечались у пациентов с большим объемом щитовидной железы ($r_s = 0,5$; $p < 0,001$), более высоким уровнем тироксина в крови ($r_s = 0,3$; $p = 0,02$) и меньшими показателями уровня ТТГ ($r_s = -0,4$; $p = 0,03$).

Обсуждение

По данным литературы выявление АТ-рТТГ у детей с БГ варьирует в широких пределах от 35 до 93% [14, 21, 30, 31, 34, 36, 38]. Следует отметить, что эти исследования содержат результаты тестов определения АТ-рТТГ, имеющих разную специфичность и чувствительность. У взрослых пациентов с БГ распространенность АТ-рТТГ около 90% [1, 4, 5,]. В нашем исследовании у детей с БГ позитивные АТ-рТТГ выявлены в 83% случаев. Для нормализации уровня ТТГ в сыворотке потребовалось в среднем $8,3 \pm 3$ мес тиреостатической терапии, а длительность курса терапии в среднем составила $25,9 \pm 5,3$ мес, что согласуется с данными других исследователей. Так, средний

срок нормализации ТТГ у детей с БГ на фоне тиреостатической терапии по результатам исследования N.S. Glaser et al. составил $7,2 \pm 6,2$ мес, а длительность тиреостатической терапии более 2 лет [15]. Результаты исследований зарубежных и отечественных ученых показали, что у взрослых с БГ, имеющих высокие показатели АТ-рТТГ и неудовлетворительную динамику на фоне тиреостатической терапии, имеется высокий риск развития рецидива тиреотоксикоза после отмены лечения [4, 6, 8, 27, 37]. Показателем ранней ремиссии у детей с БГ, по мнению J. Orgazzi [27], является небольшое превышение нормальных показателей АТ-рТТГ над референтными значениями до назначения тиреостатической терапии. Однако мы не смогли подтвердить эти данные. Нами не было выявлено какой-либо разницы между показателями АТ-рТТГ в дебюте заболевания у пациентов с рецидивом и ремиссией после отмены тиреостатической терапии, хотя имелась тенденция к более высоким показателям у больных с развившимся рецидивом. У пациентов в ремиссии отмечена положительная динамика всех показателей, и им потребовалась меньшая доза тиреостатических препаратов для поддержания эутиреоидного состояния по сравнению с пациентами, имеющими рецидив тиреотоксикоза. Положительная корреляция между постепенным снижением АТ-рТТГ и наступлением ремиссии была выявлена G. Mussa и A. Corrias при обследовании 17 детей с БГ [25]. Ремиссия после отмены тиреостатической терапии у детей с БГ встречается реже, чем у взрослых, и составляет всего 25–40% [8, 12, 17]. По результатам исследования E. Roti, N. Glaser et al. у 50% детей с благоприятным течением заболевания выявлялись “положительные” АТ-рТТГ через 2 года тиреостатической терапии [15, 32]. Показано, что уровень АТ-рТТГ является прогностическим маркером ремиссии заболевания. Так, при отсутствии антител ремиссия наблюдалась у 89%, а при наличии “положительных” уровней АТ-рТТГ лишь у 40%. Эти же авторы утверждают, что активность АТ-рТТГ у больных в конце курса терапии более вероятно является предиктором рецидива, чем ремиссии [18]. В нашем исследовании нормализация АТ-рТТГ была достигнута у 56% детей, получающих тиреостатическую терапию более 1,5 года. Однако у 23% пациентов произошло повышение показателя, и к концу курса лечения нормальные показатели антител были зафиксированы только у 33%. После отмены тиреостатической терапии рецидив тиреотоксикоза развился у 38,9% детей через 3–6 мес после отмены, и половина этих пациентов (49%) имела уровни АТ-рТТГ больше 10 Ед/л перед отменой. Стоит отметить, что у всех пациентов с уровнями АТ-рТТГ выше 30 Ед/л на момент окончания курса тиреостатической тера-

пии в дальнейшем развился рецидив заболевания, а у пациентов с “негативными” уровнями АТ-рТТГ только у 14% пациентов.

Выводы

1. В дебюте болезни Грейвса у 87% детей выявлены позитивные уровни антител к рецептору ТТГ, у 13% – сомнительные. Отрицательных показателей не было выявлено ни у одного больного.
2. Наиболее ранний срок нормализации уровня АТ-рТТГ наблюдался в течение 6 мес тиреостатической терапии и отмечен у 56% детей, но только у 33% этот показатель сохранялся стабильным до конца курса терапии.
3. Уровни АТ-рТТГ положительно коррелируют с уровнем свободного тироксина в крови и объемом щитовидной железы и отрицательно – с уровнем ТТГ как на фоне тиреостатической терапии, так и после ее отмены.
4. Исследование уровней антител к рецептору ТТГ у детей с БГ в дебюте заболевания и на фоне тиреостатической терапии имеет важное диагностическое значение, позволяющее выявить и оценить прогноз заболевания.
5. В конце курса тиреостатической терапии более высокий уровень АТ-рТТГ является фактором риска развития рецидива. Снижение уровня АТ-рТТГ и его нормализация на фоне тиреостатической терапии является благоприятным прогностическим признаком для сохранения эутиреоидного состояния после отмены тиреостатической терапии.

Список литературы

1. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. М., 2001.
2. Бузиашвили И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Лечение токсического зоба // Врач. 2005. № 23. С. 32–35.
3. Гланц С. Медикобиологическая статистика. М.: Практика, 1999.
4. Петунина Н.А. Прогностические факторы и оптимизация методов лечения диффузного токсического зоба: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
5. Свириденко Н.Ю., Крюкова И.В., Кеда Ю.М. и др. Клиническое значение иммунологических маркеров диффузного токсического зоба // Проблемы эндокринологии. 1998. № 1. С. 21–24.
6. Фадеев В.В., Бузиашвили И.И., Абрамова Н.А., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба // Проблемы эндокринологии. 2004. № 6. С. 3–9.
7. Adams D., Purves H. Abnormal responses in the assay of thyrotropins. Proc. Univ. Otago. Sch. Med., 1956. P. 34–12.
8. Braverman L., Utiger R.D. et al. The thyroid: fundamental and clinical text. Philadelphia. 2000. P. 415.
9. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. Volumetrie der schildddri.isenlappen mittels real-time sonographie // Dtsch. Med. Wochenschr. 1981. V. 106. P. 1338–1340.

10. Chiovato L., Vitti P., Bendinelli G. et al. Detection of antibodies blocking thyrotropin effect using Chinese hamster ovary ceHs transfected with the cloned human TSH receptor // *J. Endocr. Invest.* 1994. V. 17. P. 809–816.
11. Davies T.P., Roti E., Braverman L.E. et al. Thyroid controversy-stimulating antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 83. P. 3777–3785.
12. Dotsch J., Rascher W., Dorr H. Graves disease in childhood: a review of the options for diagnosis and treatment // *Pediatr. Drugs.* 2003. V. 5. P. 95–102.
13. Endo K., Kasagi K., Konishi J. et al. Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis // *Clin. Endocrinol. Metab.* 1978. V. 46. P. 734–739.
14. Foley T.P., White C., New B.A. Juvenile Graves disease: usefulness and limitations of thyrotropin receptor antibody determinations // *J. Pediatr.* 1987. V. 110. P. 378–386.
15. Glaser N.S., Styne D.M. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. N 82. P. 1719–26.
16. Gupta M.K. Thyrotropin receptor antibodies: advances and importance of detection techniques in thyroid diseases // *J. Clin. Biochem.* 1992. V. 25. P. 193–199.
17. Hamburger J.I. Management of hyperthyroidism in children and adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985. V. 60. P. 1019–24.
18. Kashiwai T., Hidaka Y., Takano T. et al. Practical treatment with minimum maintenance dose of anti-thyroid drugs for prediction of remission in Graves' disease // *Endocrine J.* 2003. V. 50. P. 45–49.
19. Kraiem Z., Cho B., Sadeh O. et al. The IgG subclass distributions of TSH receptor blocking antibodies in primary hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinology.* 1992. V. 37. P. 135–140.
20. Lavard L., Ranlov R., Perrild H. et al. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study // *Eur. J. Endocrinol.* 1994. V. 130. P. 565–568.
21. Lucas A., Salinas I., Rius F. et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 82. P. 2410–2413.
22. Matsuura N., Yamada Y., Nohara Y. et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins // *N. Engl. J. Med.* 1980. V. 303. P. 738–41.
23. Michelangeli V.P., Munro D.S., Poon C.W. et al. Measurement of thyroid stimulating immunoglobulins in a new cell-lines transfected with a functional human TSH receptor (Jpa9 cells), compared with an assay using FRTL-5 cells // *J. Clin. Endocrinol.* 1994. V. 40. P. 645–652.
24. Morgenthaler N.G., Pampel I., Aust O. et al. Application of a bioassay with cna cells for the routine detection of stimulating and blocking autoantibodies to the TSH-receptor // *Horm. Metab. Res.* 1998. V. 30. P. 162–168.
25. Mussa G., Corrias A., Silvestro L. et al. Factors at onset predictive of lasting remission in pediatric patients with Graves' disease followed for at least three years // *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* 1999. V. 12. P. 537–541.
26. Nagayama Y., Wadsworth H.L., Russo D. et al. Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin (TSH) receptor autoantibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors // *J. Clin. Invest.* 1991. V. 88. P. 336–340.
27. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice // *J. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2000. N 229. P. 339–355.
28. Pastan I., Roth J., Macchia V. Binding of hormone to tissue: the first step in polypeptide hormone action // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1966. V. 56. P. 1802–1809.
29. Rapoport B., Greenspan F.S., Filetti S. et al. Clinical experience with a human thyroid cell bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984. V. 58. P. 332–338.
30. Rees Smith B., McLachlan S.M., Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor // *Endocr. Rev.* 1988. V. 9. P. 106–121.
31. Rittmaster R.S., Zwicker H., Abbott E.C. et al. Effect of methimazole with or without exogenous L-thyroxine on serum concentrations of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in patients with Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. V. 181. P. 3283–3288.
32. Roti E., Davies T.F., Braverman E., DeGroot J. Thyroid controversy: stimulating antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 83. P. 3777–3785.
33. Schott M., Morgenthaler N.G., Fritzen R. et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relaps of hyperthyroidism in Graves' disease // *Horm. Metab. Res.* 2004. V. 36. P. 92–96.
34. Shibayama K., Ohyama Y., Yokota Y. et al. Assays for thyroid-stimulating antibodies and thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins in children with Graves' disease // *Endocrine J.* 2005. V. 52. P. 505–510.
35. Smith B.R., HaH R. Binding of thyroid stimulators to thyroid membranes // *FEBS Lett.* 1974. V. 42. P. 301–304.
36. 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 // *Endocrinol. Invest.* 1997. V. 20. P. 452–461.
37. Takasu N., Yamashiro K. et al. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment // *Thyroid.* 2000. V. 10. P. 891–986.
38. Vitti P., Velente V., Ambesi-Impiombato F.S. et al. Graves' IgG stimulation of continuously cultured rat thyroid cells: a sensitive and potentially useful clinical assay // *J. Endocrin. Invest.* 1982. V. 5. P. 179–182.
39. Volpe R. Thyroid function and disease. In.: Burrow G.N. et al. (Ed.). Philadelphia., 1989. P. 191–207.
40. Weetman A.P., Yateman M.E., Ealey P.A. et al. Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses // *J. Clin. Invest.* 1990. V. 86. P. 723–727.
41. World Health Organization. United Nations Children's Fund. ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for program managers. Geneva: WHO, 2001.
42. Zimmermann-Belsing T., Nygaard B., Rasmussen A.K. et al. Use of the 2-nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease // *Eur. J. Endocrinology.* 2002. V. 146. P. 173–177.