

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА МЕТОДАМИ 1-ГО И 2-ГО ПОКОЛЕНИЙ

*В.В. Фадеев¹, Н.А. Абрамова¹, Е.П. Гитель³, Н. Паункович⁴,
Дж. Паункович⁴, С.А. Прокофьев², Г.А. Мельниченко^{1,2}*

¹ Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова (заведующий — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

² Эндокринологический научный центр РАМН (директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

³ Лабораторная служба клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Смиргирева ММА им. Сеченова (заведующий Гитель Е.П.)

⁴ Лаборатория медицинского центра г. Заецар (Сербия) (заведующий — Дж. Паункович)

В основе патогенеза болезни Грейвса (БГ) лежит выработка антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), лабораторное определение которых активно разрабатывается в последние годы. При этом в настоящее время могут использоваться методы 1-го (с гетерологичным антигеном) и 2-го поколений (с человеческим антигеном). В исследование были включены 44 пациента (возраст 52,0 года (34,0; 64, 0 года), 42 женщины и 2 мужчин), среди них у 29 диагностировалась БГ, а у 15 — функциональная автономия ЩЖ (ФА), чаще всего представленная многоузловым токсическим зобом. АТ-рТТГ у всех пациентов определялись методами 1-го (Medipan Diagnostica, Германия) и 2-го поколений (B.R.A.H.M.S. AG, Германия). В результате чувствительность метода 2-го поколения определения АТ-рТТГ в диагностике БГ оказалась выше, чем для метода 1-го поколения, — 93,1 и 75,9% соответственно. То же самое было показано и в отношении специфичности — 94 и 80% соответственно, хотя и в том и в другом случае эта разница не была статистически значимой. Отношение правдоподобия (ОП), которое одновременно отражает и чувствительность, и специфичность, оказалось, что ОП для теста 1-го поколения составило 3,8, тогда как для теста 2-го поколения — 15,5. Коэффициент корреляции результатов определения ТВИ методами двух поколений оказался равным 0,88 ($p < 0,001$). Сделан вывод о преимуществе использования методов 2-го поколения определения уровня АТ-рТТГ для диагностики БГ.

Diagnostic Value of the First and Second Generation of Thyrotropin Receptor Antibodies in Clinical Practice

*V. Fadeyev¹, N. Abramova¹, E. Gitef³, N. Pauncovic⁴,
J. Pauncovic⁴, S. Prokofyev², G. Melnichenko^{1,2}*

¹ Department of Endocrinology of Moscow Medical Academy

² Endocrinological Scientific Center (Moscow, Russia)

³ Department of Laboratory Diagnostics, Clinic for Obstetrics and Gynecology of Moscow Medical Academy

⁴ Medical Center of Zaecar (Serbia)

Introduction: The pathogenesis of Graves' disease consists in production of stimulating antibodies against thyrotropin receptors (rTSH-AB). In the last decades two different assays for detection of rTSH-AB were introduced in clinical practice: I-st (with animal antigen) and II-nd generation (with human antigen) assays. **Design:** 44 patient with hyperthyroidism (age 52.0 [34.0; 64.0] years; 42 women) were enrolled in the study. 29 of them have hyperthyroidism due to Graves' disease (GD), 15 due to multinodular toxic goiter (functional autonomy of the thyroid; FA). rTSH-AB in all the patients were detected by two methods: I-st (Medipan Diagnostica) and II-nd generation (BRAHMS). **Results:** The sensitivity, specificity and likelihood ratio in the diagnostics of GD of the II-nd generation assay were higher than for the I-st generation assay for detection of rTSH-AB (93.1%, 94% and 15.5 vs. 75.9%, 80% and 3.8). **Conclusion:** II-nd generation assay (with human antigen) has superior value for the diagnostics of Graves' disease.

Введение

В настоящее время практически общепринято представление о том, что в основе патогенеза поражения щитовидной железы (ЩЖ) при болезни Грейвса (БГ) лежит выработка стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) [15]. Для определения уровня АТ-рТТГ используются различные методы. На-

большее распространение в клинической практике в последние десятилетия получил радиорецепторный метод, описанный Smith B.R. и Hall R. [13] и основанный на конкурентном ингибировании связывания ТТГ, меченого ¹²⁵I, с рецептором ТТГ. Благодаря своей относительной простоте этот метод — ТВИ (англ. *TSH-binding inhibition* — ингибирование связы-

вания ТТГ) был впоследствии принят множеством специалистов, а обнаруженные антитела, были обозначены как ТВII (англ. *TSH-binding inhibitory immunoglobulins* — иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ).

Более подробно проблема методов определения АТ-рТТГ обсуждается в нашем недавнем обзоре [1]. Тем не менее следует отметить, что определение этих антител сопряжено со значительными методическими сложностями. Во-первых, рецептор к ТТГ является видоспецифичным и в системе наиболее предпочтительно использование человеческого рТТГ. При этом ткань человеческой щитовидной железы (ЩЖ) труднодоступна. В связи с этим в качестве альтернативы широко применяется растворенный свиной рТТГ, а в качестве ^{125}I — меченного лиганда, бычий ТТГ, который обладает большей биологической активностью, чем человеческий ТТГ [7]. Такой вариант определения ТВII принято обозначать **методом 1-го поколения**. По данным различных исследований около 10% пациентов с клинически явной БГ имели отрицательные результаты при определении антител к рТТГ с помощью тестов 1-го поколения [8]. Возможной причиной было использование гетерологичного свиного рТТГ. По данным нашего исследования чувствительность определения ТВII в плане дифференциальной диагностики БГ и функциональной автономии ЩЖ (ФА) составила 82–87%, при специфичности — 57–71% [3]. При этом результаты определения уровня ТВII различными наборами 1-го поколения практически совпадали. Так, коэффициент корреляции между результатами радиорецепторного (CIS Bio International) и иммуноферментного анализов Medizym T.R.A. (Medipan Diagnostica) составил 0,91 ($p < 0,001$) [3]. В связи с этим в дальнейшем мы анализируем результаты только одного метода — 1-го поколения, определения ТВII.

В 1999 г. западногерманская фирма BRAHMS Diagnostica начала производство наборов для определения ТВII методом **2-го поколения**. По этой методике используется человеческий рТТГ, экспрессируемый клеточной линией K562, моноклональные антитела и специальные цилиндры из полистирола. Моноклональные антитела выстилают цилиндры, с их помощью фиксируются рецепторы ТТГ [6]. Тесты 2-го поколения выявляют ТВII более чем у 98% пациентов с БГБ [5, 9]. По имеющимся данным они существенно превосходят по дифференциально-диагностической ценности тесты 1-го поколения. Так, Wallaschofski H. et al. изучали сыворотки 21 пациента с диагнозом многоузловой токсический зоб (МТЗ), у которых при помощи тестов 1-го поколения ТВII выявлены не были. При исследовании уровня ТВII

с помощью тестов 2-го поколения и уровня TSAb с помощью клеточной линии CHO (JP 26) было показано, что 11 из 21 пробы (52%) оказались TSAb-положительными. 10 из этих 11 к тому же были ТВII-положительными, а 11-я имела пограничный результат. Авторы сделали заключение, что эти 11 пациентов, несмотря на наличие многоузлового зоба, имели БГБ @@@(или БГ???)@@@ [14]. Аналогичным образом Pedersen I.B. et al при обследовании пациентов с исходно установленным диагнозом БГ выявили ТВII при помощи тестов 1-го поколения у 67,9% больных и тестами 2-го поколения у 95,3% человек. Среди больных с исходным диагнозом функциональная автономия ЩЖ ТВII были выявлены у 9% (тесты 1-го поколения) и у 17% (тесты 1-го поколения) [11]. Целью представленного исследования также явилась сравнительная оценка диагностического и дифференциально-диагностического значения определения уровня ТВII методами 1-го и 2-го поколений.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены 44 пациента, которые на протяжении 2001–2005 гг. были госпитализированы в клинику эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова с диагнозом болезнь Грейвса (БГ) и функциональной автономией ЩЖ (ФА). Взятие крови для определения уровня ТВII проводилось на 2–5-й день госпитализации, и все без исключения пациенты находились в состоянии некомпенсированного тиреотоксикоза. Среди 44 пациентов (возраст 52,0 года (34,0; 64,0 года) было 42 женщины и 2 мужчин. Критериями исключения из исследования явились любые другие заболевания, протекающие с тиреотоксикозом, кроме БГ и ФА (подострый, амиодарон-индуцированный тиреоидит и др.).

По современным представлениям [2] оценка диагностического значения теста должна базироваться на сравнении его результата с результатом некоторого точного способа определения болезни, который часто обозначается как “золотой стандарт” (референтный или эталонный метод). В связи с этим наша задача осложнялась тем, что ни один из существующих, отдельно взятых методов исследования не позволяет дифференцировать БГ и ФА и диагноз всегда базируется на комплексе клинических и лабораторно-инструментальных данных. Единственным исключением является наличие у пациента выраженной эндокринной офтальмопатии (ЭОП), которая со 100% вероятностью, вне зависимости от каких-либо других данных, позволяет установить диагноз БГ. Тем не менее явная ЭОП имеет место далеко не во

всех случаях БГ. Поэтому, после того как все пациенты прошли полное обследование, было сделано необходимое **первичное допущение**, в соответствии с которым на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных исследований каждому пациенту был установлен нозологический диагноз — либо БГ, либо ФА. В дальнейшем все расчеты диагностической чувствительности и специфичности отдельных показателей рассчитывались исходя из первичного, установленного, таким образом, диагноза. При установлении нозологического диагноза исходили из следующего.

1. У пациентов с токсическим зобом и клинически выраженной ЭОП, вне зависимости от наличия или отсутствия других проявлений, диагностировалась БГ.

2. При отсутствии ЭОП:

2.1. Пациентам моложе 40 лет при отсутствии в ЩЖ узловых образований диагностировалась БГ.

2.2. Пациентам старше 40 лет при отсутствии узловых образований в ЩЖ БГ диагностировалась при диффузном и гомогенном повышении захвата ^{99m}Tc всей ЩЖ.

2.3. Пациентам с узловыми образованиями ЩЖ, “горячими” по данным скинтиграфии, а также при выявлении признаков ФА частей ЩЖ, не относящейся к узлам (локальное усиление захвата ^{99m}Tc и подавление перинодулярной паренхимы), устанавливался диагноз ФА.

Сходные принципы клинической дифференциальной диагностики использовались и в других подобных публикациях [11]. В результате диагноз БГ был установлен 29, а ФА — 15 пациентам. **Диагностическая чувствительность** изучавшихся показателей определялась как доля лиц с положительным результатом теста среди лиц с заболеванием, а **специфичность** — как доля лиц с отрицательным результатом теста без этого заболевания [2]. Отношение правдоподобия (*likelihood ratio*) — показатель, обобщающий чувствительность и специфичность теста, то есть отражающий его эффективность, рассчитывался как отношение чувствительности к 1, минус специфичность [2].

Инструментальное обследование

Ультразвуковое исследование ЩЖ (УЗИ) проводилось при помощи аппарата Hitachi EUB-405 plus с линейным датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ рассчитывали по формуле J. Brunn (1981). Клинически значимыми узловыми образованиями считались превышающие 1 см в диаметре. При обнаружении таких образований всем пациентам предпринималась пункционная биопсия. Ни у кого из включенных в исследование пациентов данных, подозрительных

на опухолевый процесс в ЩЖ, получено не было. Скintiграфия ЩЖ проводилась с использованием ^{99m}Tc (30–40 МБк).

Лабораторные методы

Уровень ТТГ (норма — 0,4–4 мЕд/л) и fT4 (норма — 11,5–23,2 пмоль/л) оценивался иммунохемилюминесцентным методом наборами Immulite на автоматическом анализаторе (Diagnostic Products Corporation, Лос-Анджелес, США). Уровень АТ–ТПО (<30 мЕд/л) определяли иммуноферментным методом набором “Хема-Медика” (Россия). Уровень ТВП оценивался двумя методами.

1. **1-го поколения:** иммуноферментный анализ при помощи набора Medizym T.R.A. (Medipan Diagnostica, Германия) с использованием свиного антигена. Рекомендованная точка разделения (cut-off) для уровня ТВП составила 9 Ед/л (“серая” зона 4–9 Ед/л).

2. **2-го поколения:** радиорецепторный анализ при помощи набора TRAK-Human DYNO-Test (B.R.A.N.M.S. AG, Германия) с использованием человеческого рецептора ТТГ. Рекомендованная точка разделения (cut-off) для уровня АТ–рТТГ составила 1,5 Ед/л (“серая” зона 1–1,5 Ед/л).

Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы Primer of Biostatistics 4.03 (S.A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — “Практика”, 1998). Для сравнения независимых выборок использовался критерий Манна — Уитни (показатель T), для сравнения относительных показателей — критерий χ^2 (хи-квадрат). Для корреляционного анализа использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Данные в тексте и в таблицах представлены в виде Me (25; 75) (Me — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Как указывалось, в исследование были включены 29 пациентов с исходным диагнозом БГ и 15 — с диагнозом ФА. Общая характеристика пациентов и результаты определения уровня ТВП методами 1-го и 2-го поколений представлены в таблице 1. Данные стандартных методов обследования оказались вполне ожидаемыми: пациенты с БГ были статистически значимо моложе, имели более высокий уровень fT4 (более выраженный тиреотоксикоз), и у них существенно реже выявлялись узловые образования в ЩЖ. Распространенность носительства АТ–ТПО, с уче-

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов и результаты определения уровня ТВІІ

Показатель	Болезнь Грейвса (n = 29)	Функциональная автономия (n = 15)	Значимость отличий
Возраст (лет)	46 (29; 59)	64 (54; 67)	T = 447,0; p = 0,007
Объем ЩЖ (мл)	27,9 (17,0; 32,0)	27,5 (20; 31,4)	T = 337,0; p = 0,9
Св. Т4 (пмоль/л)	39,0 32,0; 56,8)	31 (25,0; 36,6)	T = 226,5; p = 0,006
Узловые образования ЩЖ, n (%)	4 (13,8)	13 (86,7)	$\chi^2 = 19,2; p < 0,001$
АТ–ТПО ≥ 100 мЕд/л, n (%)	10 (34)	2 (13)	$\chi^2 = 1,3; p = 0,3$
АТ–ТПО (мЕд/л)	59 (13; 143)	4 (0,5; 14,5)	T = 208,5; p = 0,001
ТВІІ (Medinzyne) ≥ 9 Ед/л, n (%)	22 ¹ (75,9)	3 ² (20)	$\chi^2 = 10,4; p = 0,001$
ТВІІ (ВРАНМС) $\geq 1,5$ Ед/л, n (%)	27 ¹ (93,1)	1 ² (6)	$\chi^2 = 28,3; p < 0,001$

¹ $\chi^2 = 2,1; p = 0,15$.

² $\chi^2 = 0,3; p = 0,6$.

том “точки разделения” в 100 мЕд/л между группами с БГ и ФА, значимо не отличалась, что в очередной раз свидетельствует об их низкой диагностической ценности в плане дифференциальной диагностики этих заболеваний (чувствительность – 34%, специфичность – 87%), хотя в целом по группам уровень АТ–ТПО был выше при БГ.

Чувствительность метода 2-го поколения определения ТВІІ (ВРАНМС) оказалась выше, чем метода 2-го поколения (Medinzyne), – 93,1 и 75,9% соответственно. То же самое можно сказать и о **специфичности** – 94 и 80% соответственно, хотя и в том и в другом случае эта разница не была статистически значимой (рис. 1). При расчете **отношения правдоподобия (ОП)**, которое одновременно отражает и чувствительность, и специфичность, оказалось, что ОП для теста 2-го поколения составило 3,8, тогда как для теста 2-го поколения – 15,5. Как известно, если ОП положительного результата теста равно 1, это значит, что вероятность положительного результата теста у больного такая же, как у здорового человека [2]. В нашем случае ОП, равное 3,8 и 15,5, свидетельствует о том, что вероятность положительного результата теста 1-го и 2-го поколений у пациента с БГ соответственно в 3,8 и 15,5 раза выше, чем у пациента с ФА. Таким образом, общая диагностическая эффективность теста 2-го поколения существенно выше (в 4 раза) (рис. 2).

Коэффициент корреляции (r_s) результатов определения ТВІІ методами двух поколений, как и ожидалось, оказался высоким – 0,88 ($p < 0,001$) (рис. 3). Результаты определения уровня ТВІІ методами двух поколений принципиально не совпали в 7 случаях (один из тестов – отрицательный, другой – положительный), то есть в 16% (7/44). При этом чаще (5/44; 11,4%) речь шла об обнаружении ТВІІ тестом 2-го

поколения, у пациентов с отрицательным результатом определения ТВІІ – тестом 2-го поколения. Обратная ситуация произошла в 2 случаях (2/44; 4,5%). Таким образом, использование тестов 2-го поколения сопровождается некоторой склонностью к гиподиагностике БГ.

Как указывалось, подразделение пациентов на группы БГ и ФА исходно базировалось на некоем первичном допущении. Тем не менее в полной мере нельзя быть уверенным, что оно позволило сделать это абсолютно точно. Можно предположить, что выявление у пациента ТВІІ является более точным всех остальных показателей и именно этот тест нужно рассматривать в качестве “золотого

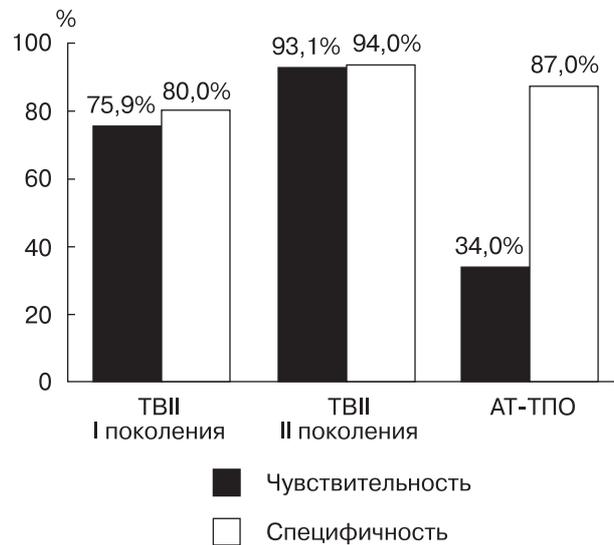


Рис. 1. Чувствительность и специфичность различных антител к щитовидной железе в диагностике болезни Грейвса.

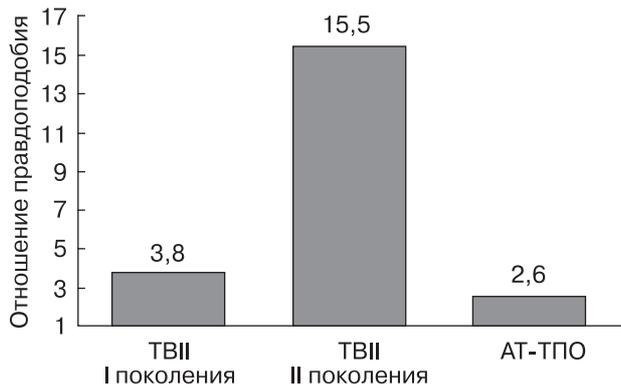


Рис. 2. Отношение правдоподобия положительного результата при определении различных антител к щитовидной железе в диагностике болезни Грейвса.

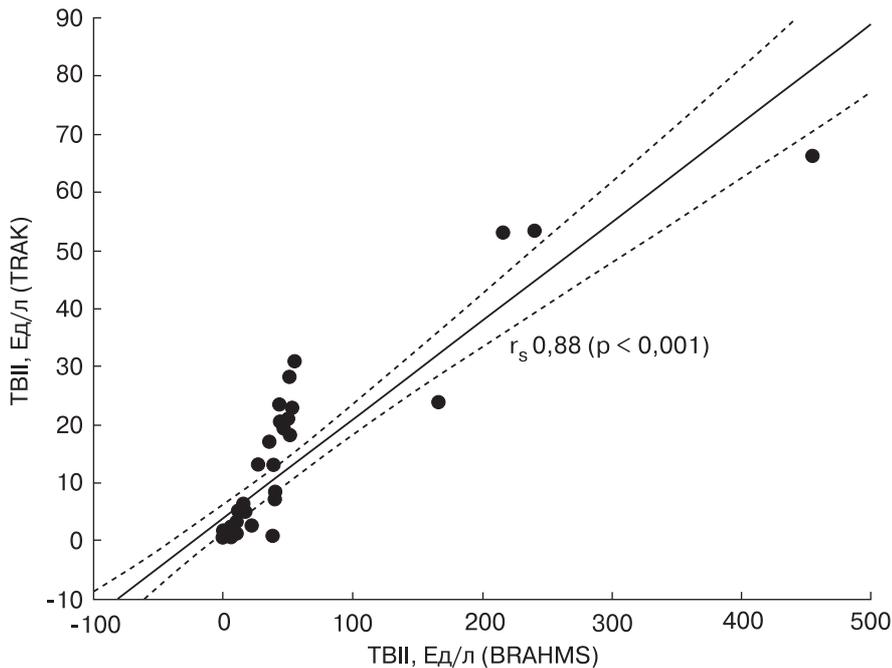


Рис. 3. Корреляция результатов определения уровня ТВII методами 1-го (Medinzym) и 2-го поколений (BRAHMS) у пациентов с болезнью Грейвса и функциональной автономией щитовидной железы (n = 44).

стандарта”. В связи с этим интерес представляет пересчет показателей чувствительности и специфичности результатов различных методов исследования с учетом допущения о том, что у всех пациентов с ТВII, выявленными методом 2-го поколения, имеет место БГ (табл. 2, рис. 4). При таком

расчете из 44 человек БГ имеет место у 28 пациентов, а ФА – у 16.

Как следует из таблицы, большинство методов обладают относительно высокой специфичностью для диагностики БГ, а наличие ЭОП даже 100%-ной. Но их относительно низкая специфичность имеет

Таблица 2. Чувствительность, специфичность и отношение правдоподобия данных различных методов обследования в диагностике БГ с учетом того, что диагноз БГ установлен только на основании положительного результата определения ТВII методом 2-го поколения

Показатель	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Отношение правдоподобия
Возраст моложе 50 лет	50	68,7	1,6
Возраст моложе 60 лет	21	43,7	0,37
Отсутствие узловых образований ЩЖ	24	81,2	1,28
АТ–ТПО ≥ 100 мЕд/л	11	93,7	1,7
АТ–ТПО ≥ 35 мЕд/л	18	93,7	2,9
Эндокринная офтальмопатия	14,3	100	–

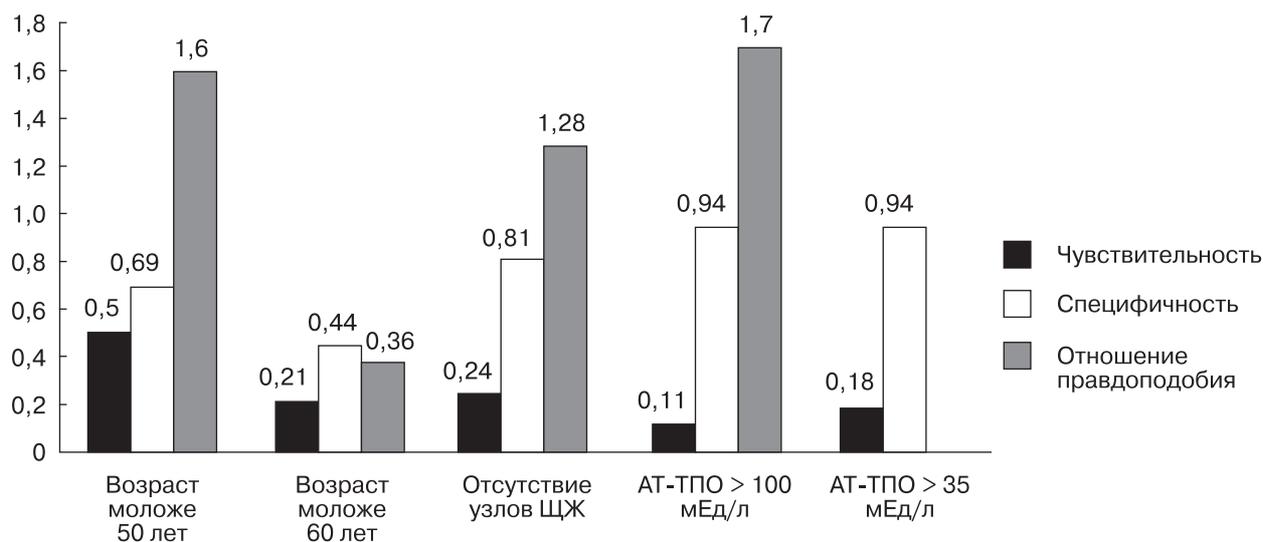


Рис. 4. Чувствительность, специфичность и отношение правдоподобия данных различных методов обследования в диагностике БГ с учетом того, что диагноз БГ установлен только на основании положительного результата определения ТВИ методом 2-го поколения.

Таблица 3. Коэффициенты ранговой корреляции (r_s ; p) уровней ТВИ, оцененных двумя методами с уровнями АТ–ТПО, fT4 и объемом ЩЖ, а также значимость их отличий у пациентов с БГ ($n = 29$)

	ТВИ Ед/л (Medizyme)	ТВИ Ед/л (BRAHMS)	Значимость отличий r_s (p)
АТ–ТПО (мЕд/л)	0,52; 0,004	0,57; 0,001	0,8
fT4 (пмоль/л)	0,32; 0,08	0,33; 0,08	0,97
Объем ЩЖ (мл)	0,39; 0,038	0,47; 0,01	0,72

общую диагностическую эффективность (*отношение правдоподобия*) относительно низкой, по крайней мере, значительно ниже таковой для определения уровня ТВИ. В обследованную группу было включено относительно мало пациентов с ЭОП, что и отразилось на результатах расчетов (чувствительность всего 14,3%).

Определенный интерес представляет корреляция уровня ТВИ с различными клиническими и лабораторными показателями, выявляемыми у пациентов с БГ, которые могли бы иметь прогностическое значение. Как видно из **таблицы 3**, между уровнями АТ–ТПО, fT4 и объемом ЩЖ определяется умеренная статистически значимая корреляция. При этом значимых отличий степени корреляционной связи между двумя методами определения уровня ТВИ выявлено не было.

Дискуссия

Выяснение патогенеза БГ, который согласно общепринятому мнению заключается в стимуляции ЩЖ АТ–рТТГ, привело к существенному прогрессу ряда клинических аспектов БГ. В частности, выяснение иммунологической природы БГ привело к разработке радикальной концепции хирургического лечения

БГ и лечения при помощи ^{131}I . Кроме того, стали более понятны некоторые аспекты патогенеза эндокринной офтальмопатии. Закономерным результатом научного прогресса в понимании патогенеза БГ явилась разработка методов определения АТ–рТТГ. При этом путь от первых успешных экспериментов McKenzie J.M. на мышах с описанием длительно действующего стимулятора ЩЖ (LATS) в 1958 г. [10] до разработки коммерческих наборов для определения АТ–рТТГ 2-го поколения с использованием человеческого генно-инженерного рецептора ТТГ в 1999 г. был пройден всего за 40 лет. Насколько разработка этих методов обогатила клиническую практику, остается предметом дискуссий, что само по себе свидетельствует о том, что возможность определения уровня этих антител не продвинула тиреологию вперед столь значительно, как, например, разработка высокочувствительных методов определения уровня ТТГ и УЗИ щитовидной железы.

В общем и целом очевиден тот факт, что диагностика БГ в большинстве случаев базируется на данных клинической картины. В сомнительных случаях для дифференциальной диагностики в качестве решающего метода, как правило, вполне достаточно проведения скинтиграфии ЩЖ. Тем не менее в по-

следние годы методом, конкурирующим за “золотой стандарт” диагностики БГ, стало определение уровня АТ–рТТГ. Это исследование в настоящее время уже имеет свою более чем десятилетнюю историю, и этой проблеме посвящена не одна сотня научных работ. В США исследование уровня АТ–рТТГ используется редко, поскольку в случае выявления у пациента тиреотоксикоза, обусловленного гиперфункцией ЩЖ, практически сразу предпринимается терапия ¹³¹I. В европейских странах и Японии определение уровня этих антител используется для дифференциальной диагностики БГ от других заболеваний ЩЖ, протекающих с тиреотоксикозом. Кроме того, исследование уровня этих антител пытаются использовать для прогнозирования результатов тиреостатической терапии, для комплексной диагностики эндокринной офтальмопатии, в процессе тиреостатической терапии БГ у беременных и диагностики неонатального тиреотоксикоза.

Если сконцентрироваться на предмете этой работы, то есть на проблеме дифференциальной диагностики БГ, ФА и, потенциально, других заболеваний и состояний, сопровождающихся тиреотоксикозом, то следует признать, что, несмотря на, порой, достаточную простоту решения этого вопроса с использованием данных клинической картины и ряда инструментальных и лабораторных исследований, определение уровня АТ–рТТГ обладает наибольшей по сравнению с другими методами и клиническими проявлениями чувствительностью и одновременно специфичностью. По данным нашего исследования они составили 93,1 и 94% соответственно. Следует отметить, что эти показатели рассчитаны исходя из того, что согласно описанному первичному допущению диагноз был исходно поставлен на основании данных комплексного обследования пациента. Такой подход, судя по всему, недостаточно выдержан методически, поскольку для точного расчета чувствительности и специфичности, как правило, необходимо сравнение с результатами какого-то одного эталонного теста. В связи с этим, с учетом полученных данных и данных мировой литературы, определение уровня АТ–рТТГ в дальнейшем целесообразно рассматривать в качестве “золотого стандарта”, по отношению к которому будут рассчитываться диагностическая чувствительность и специфичность других методов исследования, которые будут разрабатываться в дальнейшем.

Кроме того, можно с уверенностью говорить о том, что определение уровня АТ–рТТГ в различных аспектах диагностики БГ на сегодняшний день является наиболее специфичным и чувствительным методом по сравнению с определением других антител к ЩЖ. Так, АТ–ТПО, определение которых

весьма распространено, признаны суррогатным маркером любой аутоиммунной патологии ЩЖ, динамике уровня которых не придается никакого клинического значения. Определение уровня антител к тиреоглобулину практически перестает использоваться для диагностики аутоиммунных заболеваний ЩЖ, сохраняя свое клиническое значение лишь для динамического наблюдения пациентов, получивших комплексную аблативную терапию по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ [4].

Разработка метода 2-го поколения определения АТ–рТТГ привело к существенному повышению чувствительности исследования при сохранении высокой специфичности. К настоящему времени по результатам ряда исследований общепринятой точкой разделения уровня АТ–рТТГ наборами 2-го поколения (фирма BRAHMS) для диагностики БГ в клинической практике принята 1,5 Ед/л (серая зона 1–1,5 Ед/л) [12]. По данным нашего исследования отношение правдоподобия в диагностике БГ метода 2-го поколения составило 15,5 по сравнению с 3,8 для метода 1-го поколения, что свидетельствует о значительном преимуществе этой методики. Хотя при отдельном рассмотрении чувствительности и специфичности они увеличились от 1-го поколения ко 2-му, казалось бы, не столь значительно – с 75,7 до 93,1% и с 80 до 94% соответственно

Выводы

1. Определение уровня антител к рецептору ТТГ методом 2-го поколения с использованием рекомбинантного человеческого рецептора ТТГ (наборы BRAHMS) обладает высокой чувствительностью (93,1%), специфичностью (94%) и отношением правдоподобия (15,5) в диагностике болезни Грейвса (диффузного токсического зоба) по сравнению с методами 1-го поколения, использующими гетерологичные компоненты (75,7 и 80% соответственно и 3,8).

2. С учетом относительно низкой чувствительности и специфичности отдельно взятых данных клинической картины и результатов, имеющихся на сегодняшний день лабораторных и инструментальных исследований, результаты определения уровня АТ–рТТГ методом 2-го поколения целесообразно рассматривать в качестве эталонного метода (“золотого стандарта”) для оценки диагностической ценности других методов исследования при болезни Грейвса.

Список литературы

1. Колода Д.Е., Фадеев В.В. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении болезни Грейвса – Базилова // Проблемы эндокринологии. 2005. № 2. С. 8–13.

2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. М.: "Медиа Сфера", 1998.
3. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А. и др. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51, № 4. С. 10–18.
4. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. 2003. V. 13. P. 3–126.
5. 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. V. 84. P. 90–97.
6. Costagliola S., Swillens S., Nocoli P. et al. Binding assay for thyrotropin receptor autoantibodies using the recombinant receptor protein // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. V. 75. P. 1540–1544.
7. Gupta M.K. Thyrotropin-receptor antibodies in thyroid diseases: advances in detection techniques and clinical applications // Clinica Chimica Acta. 2000. V. 293. P. 1–29.
8. Kim M.R., Faiman C., Hoogwerf B.J., Gupta M.K. Thyroid stimulating antibody assay using a human thyrotropin receptor transfected cell line: Relationship to clinical features of Graves' disease // Endocrine Practice. 1997. V. 3. P. 337–343.
9. Maugendre D., Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2001. V. 54. P. 89–96.
10. McKenzie J.M. Delayed thyroid response to serum from thyrotoxic patients // Endocrinology. 1958. V. 62 P. 865–868.
11. Pedersen I.B., Knudsen N., Perrild H. et al. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays // Clin. Endocrinol. 2001. V. 55, N 3. P. 381–390.
12. Schott M., Feldkamp J., Bathan C. et al. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation // Horm Metab. Res. 2000. V. 32. P. 429–435.
13. Smith B.R., Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease // Lancet. 1974. V. 2. P. 427–431.
14. Wallaschofski H., Orda C., Georgi P. et al. Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination oftsh-receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter // Horm Metab. Res. 2001. V. 33(8). P. 504–507.
15. Weetman A.P. Graves' disease // N Engl. J. Med. 2000. V. 26. P. 1236–1248.