

Оригинальное исследование | Original study

Значение интерлейкинов 17, 23 и антител к рецептору тиреотропного гормона в патогенезе эндокринной офтальмопатии© *Е.С. Таскина*, С.В. Харинцева*

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия

Обоснование. Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — аутоиммунное заболевание орбиты, характеризующееся повреждением мягких ретробульбарных тканей. Уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ) считают лабораторным маркером активности ЭОП. Интерлейкины (ИЛ) 17 и 23 играют важную роль в патогенезе некоторых аутоиммунных заболеваний и напрямую коррелируют с клинической активностью. В настоящее время остается открытым вопрос о значении данных цитокинов при ЭОП и их взаимосвязи с АТ к рТТГ.

Цель. Раскрытие патогенетических механизмов влияния ИЛ-17 и ИЛ-23, а также АТ к рТТГ при ЭОП.

Методы. Под наблюдением находилось 50 человек (100 глаз) в возрасте 43 [35; 50] лет. Сформированы три группы исследования: 32 пациента с ЭОП средней степени тяжести (клиническая группа), 18 пациентов с патологией щитовидной железы без ЭОП (группа сравнения) и 15 здоровых лиц (контрольная группа). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Диагноз был верифицирован клинически, лабораторно и инструментально. Проводилось комплексное офтальмологическое обследование и забор крови на определение концентрации ИЛ-17, ИЛ-23 и АТ рТТГ.

Результаты. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение АТ к рТТГ при всех фазах активности ЭОП, однако при активной фазе их уровень достигал максимальных значений у 100% пациентов. Обнаружено повышение концентрации ИЛ-17 в 5,3 раза в активную фазу ЭОП по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Увеличение концентрации АТ к рТТГ и ИЛ-17 в сыворотке крови напрямую достоверно коррелировало с активностью ЭОП ($p < 0,001$). После проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами содержание ИЛ-17 снизилось практически до нулевого значения. Достоверных различий по уровню ИЛ-23 в группах не зафиксировано ($p = 0,565$).

Заключение. Совместное определение уровня АТ к рТТГ и ИЛ-17 в сыворотке крови может быть использовано как лабораторный диагностический маркер активности ЭОП.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, антитела к рецептору тиреотропного гормона, интерлейкин 17, интерлейкин 23.

The role of interleukins 17, 23 and antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor in the pathogenesis of endocrine ophthalmopathy© *Elizaveta S. Taskina*, Svetlana V. Charinzeva*

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Background. Endocrine ophthalmopathy (EOP) is an autoimmune orbit disease characterized by soft retrobulbar tissues damage. The level of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHRabs) is considered as a laboratory marker of EOP activity. Interleukins 17 (IL-17) and 23 (IL-23) play an important role in the pathogenesis of some autoimmune diseases and directly correlate with clinical activity. At present, there is an open question about the role of these cytokines in EOP and their relationship with TSHRabs.

Aims. To assess pathogenetic role of IL-17, IL-23 and TSHRabs in patients with EOP.

Materials and methods. The study included 50 people (100 eyes) at the age of 43 [35; 50] years. Three study groups were formed: 32 patients with moderate severity of EOP (clinical group), 18 patients with thyroid pathology without EOP (comparison group) and 15 healthy subjects (control group). All groups were comparable in age and sex. The diagnosis was verified clinically, laboratory and instrumentally. A comprehensive ophthalmologic examination and blood sampling were performed to determine the concentrations of IL-17, IL-23 and TSHRabs. Statistical processing of the data was carried out in the program "Statistica 10.0", StatSoft, Inc.

Results. An increase in the level of TSHRabs was observed in all phases of EOP activity in comparison with both comparison group and control ($p < 0.05$). But in the active phase TSHRabs level reached the maximum values in 100% of patients. An increase in the IL-17 concentration in 5.3 times was found in the active EOP in comparison with the control group ($p < 0.05$). Concentration of TSHRabs and IL-17 in blood serum directly correlates with EOP activity ($p < 0.001$). After carrying out pulse therapy with glucocorticosteroids, the concentration of IL-17 decreased almost to zero. There were no significant differences in the level of IL-23 in the groups ($p = 0.56$).

Conclusions. Determination of TSHRabs and IL-17 levels in serum can be used as a laboratory diagnostic marker of EOP activity.

Key words: endocrine ophthalmopathy, thyroid eye disease, Graves' ophthalmopathy, antibodies to thyroid-stimulating hormone receptor, interleukin 17, interleukin 23.

Обоснование

Согласно современным представлениям, эндокринная офтальмопатия (ЭОП) рассматривается как хроническое аутоиммунное заболевание орбиты, характеризующееся отеком и лейкоцитарной инфильтрацией экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки с последующим их фиброзированием [1]. В 70–90% случаев патология возникает на фоне дисфункции щитовидной железы [2]. Однако зарегистрированы варианты развития и прогрессирования ЭОП при эутиреоидном состоянии [1].

Ключевую роль в патогенезе ЭОП отводят активированным орбитальным фибробластам (CD90), у которых обнаружены матричные РНК, кодирующие внеклеточную часть рецептора к тиреотропному гормону [3]. Происходит перекрестное реагирование Т-хелперов с данными рецепторами в тканях орбиты и щитовидной железы. Наличие дефекта Т-супрессоров при ЭОП приводит к увеличению популяции Т-хелперов 2-го типа, что дополнительно стимулирует выработку аутоантител В-лимфоцитами [4, 5]. Уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ) рассматривается как лабораторный маркер активности ЭОП [4].

При ЭОП отмечено изменение профиля про- и противовоспалительных цитокинов в слезе и сыворотке крови [6]. Однако в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний ключевое значение имеют недавно открытые интерлейкины (ИЛ) 17 и 23, иммунопатогенетическая роль которых при ЭОП недостаточно хорошо изучена [7–9].

ИЛ-17 продуцируется в основном особым классом CD4⁺-лимфоцитов – Т-хелперами-17, которые играют важную роль при различных иммуновоспалительных заболеваниях [10]. Выявлено, что ИЛ-17 обладает мощным провоспалительным эффектом и ускоряет пролиферацию, миграцию, подвижность и дифференцировку мезенхимальных клеток, в том числе и фибробластов [7, 8]. Предполагается, что ИЛ-23 участвует в поддержании функциональной активности Т-хелперов-17 [10]. Повышение ИЛ-17 и ИЛ-23 в сыворотке крови может наблюдаться при широком спектре аутоиммунных заболеваний и коррелировать с клинической активностью и уровнем специфических антител [9]. Однако патогенетическое значение данных иммунологических показателей и их взаимосвязь при ЭОП остаются актуальными для изучения.

Цель

Раскрытие патогенетических механизмов влияния ИЛ-17 и ИЛ-23, а также АТ к рТТГ при ЭОП.

Методы

Дизайн исследования

Наблюдательное одноцентровое одномоментное исследование с параллельными группами, в ходе которого клинико-лабораторные показатели клинической группы (пациенты с ЭОП) сопоставлялись с группой сравнения (лица с патологией щитовидной железы без ЭОП) и контролем (здоровые лица).

В ходе исследования клиническая группа была разделена на две подгруппы: пациенты с активной фазой ЭОП и с неактивной ЭОП в стадии фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки. В подгруппе пациентов с активной фазой ЭОП было проведено наблюдательное проспективное исследование клинико-лабораторных показателей до и после проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами (ГКС) (одни и те же 15 пациентов до и после лечения).

Критерии соответствия

В исследование включались пациенты старше 18 лет с подтвержденной патологией щитовидной железы и/или диагнозом ЭОП средней степени тяжести. Диагноз был верифицирован на основании клинических, инструментальных и лабораторных данных, включающих консультацию эндокринолога и офтальмолога, ультразвуковое исследование щитовидной железы, компьютерную томографию орбит (при ЭОП), а также измерение концентрации тиреотропного гормона и св.Т₄.

В контрольную группу входили лица, считавшие себя практически здоровыми, не принимающие лекарственные препараты на момент обследования, с нормальным психосоматическим состоянием и обследованные смежными специалистами в порядке диспансеризации.

Критерии исключения из исследования: системные аутоиммунные заболевания; инфекционные заболевания; сахарный диабет; болезни орбиты другой этиологии; онкологические заболевания; тяжелая соматическая патология, препятствующая проведению дальнейшего исследования; беременность и лактация.

Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения офтальмологии ГУЗ “Краевая клиническая больница №1”.

Продолжительность исследования

В исследование были включены пациенты, госпитализированные в отделение эндокринологии ГУЗ “Краевая клиническая больница №1” или обратив-

шиеся в поликлинику ФГБОУ ВО “Читинская государственная медицинская академия” в период с 2016 по 2018 г.

Пациентам группы контроля и сравнения, подгруппы клинической группы с неактивной ЭОП проводили комплексный офтальмологический осмотр и забор крови из вены на определение концентрации ИЛ-17, ИЛ-23 и АТ к рТТГ в сыворотке крови однократно. Подгруппа пациентов с активной ЭОП имела два плановых визита, включающих оценку клинико-лабораторных показателей до и сразу после проведения пульс-терапии ГКС с интервалом в 2 мес.

Описание медицинского вмешательства

Комплексное офтальмологическое обследование включало сбор жалоб и анамнестических данных, осмотр органа зрения, экзофтальмометрию, визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, непрямую офтальмоскопию, периметрию. По показаниям проводили пахиметрию, А-скан глазных яблок и оптическую когерентную томографию дисков зрительных нервов.

Кровь забирали в одно время суток (8:00 часов утра), из вены, натошак, в положении исследуемых сидя.

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования были концентрация ИЛ-17, ИЛ-23 и АТ к рТТГ в сыворотке крови и их связь с активностью ЭОП.

Анализ в подгруппах

Всех участников исследования разделили на три группы наблюдения. В клиническую группу вошли пациенты с ЭОП средней степени тяжести разных фаз активности, в группу сравнения — с патологией щитовидной железы без ЭОП и в контрольную группу — здоровые лица, сопоставимые по возрастным и гендерным параметрам.

Пациенты клинической группы были распределены на две подгруппы: 1-я подгруппа — активная ЭОП (до и после пульс-терапии ГКС); 2-я подгруппа — неактивная ЭОП в стадии фиброза глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки. Критериями для распределения пациентов клинической группы на подгруппы исследования служили стаж и степень активности ЭОП по шкале CAS, а также состояние глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки по данным компьютерной томографии орбит.

Методы регистрации исходов

Степень тяжести ЭОП верифицировали по классификации NOSPECS, рекомендуемой Европейской группой исследователей орбитопатии Грейвса —

EUGOGO, которая включала легкую, среднюю и тяжелую формы. Активность оценивали по шкале CAS (Clinical Activity Score) в баллах, выделяя неактивную ($CAS < 3$) и активную ($CAS \geq 3$) фазы заболевания [2, 11].

Уровень ИЛ-17, ИЛ-23 в сыворотке крови определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы Cloud-Clone Corp. (США), чувствительность: 0,5 пг/мл, диапазон измерений: 0–1000 пг/мл для ИЛ-17 и 0–250 пг/мл для ИЛ-23. Уровень АТ к рТТГ определяли с помощью конкурентного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы MEDIPAN GMBH (Германия). Границы нормы для АТ к рТТГ: $\leq 1,5$ мЕд/л.

Этическая экспертиза

Проведение данного клинического исследования одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО “Читинская государственная медицинская академия” Минздрава России (протокол №81 от 28.10.2016).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Перед началом анализа вариационные ряды тестировали на нормальность при помощи критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану, нижний и верхний квартили (Me [25; 75]). Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух независимых групп использовали U-критерий Манна—Уитни, при сравнении двух зависимых групп применялся T-критерий Вилкоксона, а при числе выборок более двух — H-критерий Краскела—Уоллиса. Клинико-лабораторные показатели анализировались при помощи критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса. Вычислялись отношение шансов (ОШ) и рисков (ОР) развития активной формы ЭОП при повышении концентрации иммунологических показателей в сыворотке крови. Для оценки характера и силы взаимосвязей между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 65 человек (26 мужчин и 39 женщин: 130 глаз) в возрасте 43 [35; 50] лет, из числа

которых сформированы три группы исследования: 32 пациента со средней степенью тяжести ЭОП разных фаз активности (клиническая группа), 18 пациентов с патологией щитовидной железы без ЭОП (группа сравнения) и 15 здоровых лиц (контрольная группа). В табл. 1 представлена исходная характеристика пациентов, включенных в исследование.

В ходе исследования клиническая группа была разделена на две подгруппы: активная фаза ЭОП ($n = 15$) и неактивная ЭОП в стадии фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки ($n = 17$).

В 1-ю подгруппу клинической группы вошли 15 пациентов с активной фазой ЭОП и анамнезом

заболевания менее 6 месяцев. По данным компьютерной томографии орбит миогенный вариант зарегистрирован в 6, смешанный — в 22 и липогенный вариант — в 2 орбитах (табл. 2). Изменения со стороны мягких ретробульбарных тканей носили билатеральный характер. Пациенты данной подгруппы имели два плановых визита: до и после проведения курса пульс-терапии ГКС (суммарная нагрузочная доза 6–8 мг метилпреднизолона) (табл. 3).

Вторую подгруппу клинической группы составили 17 пациентов с неактивной ЭОП в стадии фиброза глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки и анамнезом заболевания более 18 месяцев (см. табл. 2, 3).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Параметры	Контрольная группа ($n = 15$)	Группа сравнения ($n = 18$)	Клиническая группа	
			Активная ЭОП ($n = 15$)	Неактивная ЭОП ($n = 17$)
Возраст, годы ¹	43 [33; 47]	45 [40; 49]	46 [35; 52]	46 [35; 51]
Пол, муж/жен	7/8	8/10	3/12	8/9
Заболевание щитовидной железы, количество пациентов (%)				
Хронический аутоиммунный тиреоидит	0 (0)	10 (56)	9 (60)	12 (70)
Узловой эндемический зоб	0 (0)	8 (44)	6 (40)	5 (30)
Ранее перенесенное лечение тиреотоксикоза, количество пациентов (%)				
Тиреостатики	0 (0)	7 (39)	7 (47)	12 (70)
Тиреоидэктомия	0 (0)	0 (0)	5 (33)	12 (70)
Радиоактивный йод	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
Функция щитовидной железы, количество пациентов (%)				
Эутиреоз	15 (100)	8 (45)	4 (26)	14 (82)
Гипертиреоз	0 (0)	8 (45)	7 (47)	0 (0)
Гипотиреоз	0 (0)	2 (10)	4 (26)	3 (18)
Курение, количество пациентов (%) ²	0 (0)	3 (28)	0 (0)	3 (18)

Примечание: n — количество наблюдений в группах; ¹Me [25; 75] — медиана (верхний — нижний квартили); ² количество пациентов, курящих в настоящее время.

Таблица 2. Рентгенологическая характеристика пациентов с разными фазами активности эндокринной офтальмопатии по данным компьютерной томографии орбит, Me [25; 75]

Показатель	Орбиты лиц с ЭОП ($n = 64$)	
	Активная ЭОП ($n = 30$)	Неактивная ЭОП ($n = 34$)
Толщина ВПМ ¹ , мм	5,5 [4,4; 5,9]	3,3 [2,8; 3,9]
Толщина НПМ ² , мм	4,9 [3,9; 5,8]	4,3 [4,2; 4,7]
Толщина ЛПМ ³ , мм	3,9 [3; 4,3]	3,2 [2,9; 3,8]
Толщина МПМ ⁴ , мм	4,9 [3,8; 5,5]	3,5 [3; 3,6]
КТ-проптоз, мм	4,1 [2,8; 6,3]	4,9 [3,6; 6,1]
Рентгеновская плотность ретробульбарной клетчатки, HU ⁵	-85 [-89; -83]	-47 [-67; -43]

Примечание. ¹ ВМП — верхняя прямая мышца; ² НПМ — нижняя прямая мышца; ³ ЛПМ — латеральная прямая мышца; ⁴ МПМ — медиальная прямая мышца; ⁵ HU (Hounsfield units) — единицы Хаунсфилда; n — количество наблюдений в группах.

Таблица 3. Стаж и активность эндокринной офтальмопатии, Ме [25; 75]

Показатель	Клиническая группа		
	Активная ЭОП		Неактивная ЭОП (<i>n</i> = 17)
	До лечения ГКС (<i>n</i> = 15)	После лечения ГКС (<i>n</i> = 15)	
Стаж ЭОП, мес	3 [3; 5]	5 [5; 6]	24 [19; 25]
Активность ЭОП по шкале CAS (0–7) ¹ , баллы	4 [4; 5]	2 [2; 3]	1 [0; 2]

Примечание. ¹ CAS (Clinical Activity Score) – шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии; *n* – количество наблюдений в группах.

Основные результаты исследования

Нами было выявлено, что содержание АТ к рТТГ у пациентов с патологией щитовидной железы было в 10 раз выше ($p = 0,53$), чем в контроле. Уровень АТ к рТТГ был достоверно ($p < 0,05$) выше при всех фазах активности ЭОП по сравнению с контрольной группой и группой сравнения. В 100% случаев у пациентов с активной фазой ЭОП отмечено максимальное увеличение концентрации АТ к рТТГ. После проведения пульс-терапии метилпреднизолоном уровень антител значительно снижался – на 93,13%

по сравнению с активной фазой ЭОП ($p < 0,001$). А в группе с неактивной фазой в стадии фиброза экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки концентрация данных антител уменьшалась еще на 3,88% ($p < 0,001$) (табл. 4).

У пациентов контрольной группы уровень ИЛ-17 в сыворотке крови составил 1,27 [0; 2,33] пг/мл. Обнаружено значительное увеличение концентрации ИЛ-17 – в 7,8 раза в группе сравнения с патологией щитовидной железы и в 5,3 раза в активную фазу ЭОП до проведения пульс-терапии ГКС по

Таблица 4. Динамика уровней ИЛ-17, ИЛ-23 и АТ к рТТГ в группах, Ме [25; 75]

Показатель	Контроль (<i>n</i> = 15)	Группа сравнения (<i>n</i> = 18)	Клиническая группа		
			Активная ЭОП		Неактивная ЭОП (<i>n</i> = 15)
			До лечения ГКС (<i>n</i> = 15)	После лечения ГКС (<i>n</i> = 15)	
АТ к рТТГ, МЕд/л	0,01 [0; 0,27]	0,1 [0; 0,3] $p = 0,5387$	16,9 [7,78; 24,4] $p < 0,001$ $p1 < 0,001$	1,16 [0,16; 6,33] $p < 0,05$ $p1 < 0,05$ $p2 < 0,001$	0,51 [0,25; 0,82] $p < 0,001$ $p1 < 0,001$ $p3 < 0,001$ $p4 = 0,5970$ $p5 < 0,001$
ИЛ-17, пг/мл	1,27 [0; 2,33]	9,86 [1,95; 14,6] $p < 0,001$	6,77 [3,56; 8,2] $p < 0,001$ $p1 = 0,2122$	0 [0; 2,18] $p = 0,4186$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	1,75 [0; 5,63] $p = 0,3548$ $p1 < 0,05$ $p3 < 0,05$ $p4 = 0,117$ $p5 < 0,001$
ИЛ-23, пг/мл	0,34 [0; 2,11]	0,59 [0; 2,61] $p = 0,7723$	0,42 [0; 6,11] $p = 0,4553$ $p1 = 0,5151$	0,42 [0; 4,97] $p = 0,9834$ $p1 = 0,8707$ $p2 = 0,4016$	3,75 [0; 5,56] $p = 0,0615$ $p1 = 0,1094$ $p3 = 0,6778$ $p4 = 0,1623$ $p5 = 0,5646$

Примечание. p – статистическая значимость при сравнении с контролем; $p1$ – статистическая значимость при сравнении с группой сравнения; $p2$ – статистическая значимость в группе с активной ЭОП до и после пульс-терапии ГКС; $p3$ – статистическая значимость между активной ЭОП до пульс-терапии ГКС и неактивной ЭОП в стадии фиброза; $p4$ – статистическая значимость между активной ЭОП после пульс-терапии ГКС и неактивной ЭОП в стадии фиброза; $p5$ – статистическая значимость при сравнении всех выборок.

сравнению с контролем ($p < 0,001$). Однако уровень ИЛ-17 в группе сравнения и у пациентов с активной ЭОП до лечения ГКС не имел статистически значимых различий ($p = 0,21$). После пульс-терапии ГКС уровень данного интерлейкина приближался к нулевому показателю ($p < 0,001$). У пациентов с неактивной формой ЭОП в стадии фиброза уровень ИЛ-17 соответствовал референсным значениям контрольной группы ($p = 0,35$) (см. табл. 4).

По сравнению с контрольной группой концентрация ИЛ-23 была в 1,75 раза выше в группе сравнения и в 1,25 раза – в активную фазу ЭОП до и после проведения пульс-терапии ГКС. Уровень данного интерлейкина в группе с неактивной фазой ЭОП в стадии фиброза был в 11 раз выше по сравнению с контролем (табл. 4). Однако полученные нами данные не имели достоверных различий в группах ($p > 0,05$).

При изучении корреляционной связи между уровнем лабораторных показателей в сыворотке крови и активностью ЭОП ($CAS \geq 3$) установлено наличие прямых достоверных сильных связей ($r = 0,77$) между повышением концентрации АТ к рТТГ и прямыми достоверными средними связями ($r = 0,59$) между увеличением содержания ИЛ-17 ($p < 0,001$).

Выявлено наличие достоверных корреляций ($r = 0,53$) между увеличением концентрации ИЛ-17 и АТ к рТТГ у пациентов ($p < 0,001$). Зависимости между повышением уровня лабораторных иммунологических показателей и полом выявлено не было ($p > 0,05$).

100% пациентов с активной стадией ЭОП ($CAS \geq 3$) имели положительный титр АТ к рТТГ, превышающий или равный 1,5 МЕд/л. 15% пациентов с неактивной стадией ЭОП ($CAS < 3$) были ложнопозитивными по содержанию АТ к рТТГ в сыворотке крови ($\chi^2 = 33,03$, $p < 0,001$).

Доля пациентов с активной стадией ЭОП ($CAS \geq 3$) и концентрацией ИЛ-17 выше 3,5 пг/мл в сыворотке крови составила 75%, а с неактивной стадией ЭОП ($CAS < 3$) и уровнем ИЛ-17, превышающим или равным 3,5 пг/мл, – 87% ($\chi^2 = 19,21$, $p < 0,001$).

У пациентов, имеющих концентрацию ИЛ-17 в сыворотке крови выше 3,5 пг/мл, относительный риск возникновения активной ЭОП был равен 7,3 (95% ДИ, 2,72–19,73). Отношение шансов развития активной формы заболевания составило 20 (95% ДИ, 4,83–82,75).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в настоящем исследовании не наблюдалось.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе настоящего исследования отмечена роль ИЛ-17 и АТ к рТТГ в патогенезе ЭОП. Увеличение концентрации данных иммунологических показателей напрямую достоверно коррелирует с активностью ЭОП ($p < 0,001$) и между собой ($p < 0,001$).

Одним из патогенетических механизмов влияния пульс-терапии ГКС на аутоиммунное воспаление при ЭОП является снижение выработки аутоиммунного ИЛ-17 практически до нулевых значений. Также после проведения пульс-терапии ГКС уровень патологических АТ к рТТГ снижается на 93,13% по сравнению с активной фазой ЭОП ($p < 0,001$).

Уровень ИЛ-23 не имел достоверных различий в группах исследования ($p = 0,565$). ИЛ-23 является регуляторным цитокином для Т-хелперов-17, механизм действия которого при ЭОП требует дальнейшего более углубленного изучения.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами результаты указывают на возможность применения АТ к рТТГ в сыворотке крови как диагностического лабораторного маркера активности ЭОП и согласуются с данными других авторов [3, 12]. Антитела к рецептору тиреотропного гормона стимулируют выработку медиаторов, которые регулируют локальный воспалительный ответ, адипогенез и пролиферацию в мягких тканях орбиты [4, 13].

Повышение уровня ИЛ-17 в группе сравнения подтверждает предположение о том, что патология щитовидной железы может являться триггерным фактором риска возникновения сбоя в иммунной системе с последующим развитием аутоиммунной агрессии в мягких тканях орбиты при ЭОП [4, 5, 11].

Имеются данные о том, что при активной фазе ЭОП ИЛ-17 участвует в дополнительной патологической активации орбитальных фибробластов (CD90) [14]. При этом ИЛ-17, активируя подкласс орбитальных фибробластов CD90- (преадипоциты), индуцирует адипогенез в орбите [14]. При дифференцировке преадипоцитов в адипоциты усиливается экспрессия патологического рецептора к тиреотропному гормону и, как следствие, увеличиваются АТ к рТТГ [13].

Учитывая тот факт, что концентрация ИЛ-17 и АТ к рТТГ напрямую коррелирует с клиническими проявлениями активности ЭОП, их совместное определение в сыворотке крови может дать дополнительную информацию о состоянии аутоиммунитета и использоваться для прогноза течения данного заболевания. Полученные данные по ИЛ-17 сопоста-

вимы с результатами исследований как при других аутоиммунных заболеваниях [7, 8, 15], так и при ЭОП [16].

Одним из возможных механизмов влияния ГКС на регресс аутоиммунной агрессии в мягких ретробульбарных тканях орбиты является выраженное снижение секреции ИЛ-17 и АТ к рТТГ. Поэтому совместное применение данных показателей может быть использовано для оценки иммуносупрессивного эффекта пульс-терапии ГКС и подбора индивидуальной терапевтической тактики.

Наличие референсного уровня ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов контрольной группы и с неактивной ЭОП в стадии фиброза, возможно, объясняется тем, что данный цитокин синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток и выполняет важную физиологическую функцию, стимулируя врожденный иммунитет, направленный на защиту организма от бактериальной и грибковой инфекции [17].

Однако в недавних исследованиях отмечается, что значительное повышение уровня ИЛ-17 может оказывать профибротическое действие при различных заболеваниях [18, 19]. При ЭОП данный интерлейкин активирует через трансформирующий фактор роста β фиброгенный подтип орбитальных фибробластов CD90+ (миофибробласты) [14]. Более того, ИЛ-17 напрямую усиливает экспрессию гладкомышечного актина, элементов внеклеточного матрикса и способен регулировать метаболизм коллагена, воздействуя на матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы [14, 19].

Учитывая тот факт, что ИЛ-23 выполняет регуляторную функцию в отношении Т-хелперов-17, увеличение его концентрации в неактивную фазу ЭОП может способствовать поддержанию хронического аутоиммунного воспаления [20] в орбите и, возможно, приводить к фиброзированию экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки. Считаем перспективными исследования в данном направлении.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится изучение концентрации ИЛ-17 и ИЛ-23 в сыворотке крови только у пациентов со средней степенью тяжести ЭОП. Изучение динамики ИЛ-17 и ИЛ-23 у пациентов с разными степенями тяжести и активности ЭОП позволит рассчитать более точную пороговую кон-

центрацию данных иммунологических показателей, характеризующую активность аутоиммунного воспаления в орбите.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что изменение уровня АТ к рТТГ и ИЛ-17 в сыворотке крови является одним из показателей состояния аутоиммунитета при ЭОП и напрямую достоверно коррелирует с клиническими проявлениями заболевания ($p < 0,001$). Повышение уровня АТ к рТТГ отмечается у всех пациентов с ЭОП, однако при активной фазе заболевания у 100% пациентов их уровень достигает максимальных значений и составляет 16,9 [7,78; 24,4] МЕд/л. Также наблюдается увеличенная концентрация ИЛ-17 в клинической группе с активной фазой ЭОП — в 5,3 раза выше, чем в контроле ($p < 0,001$). На основании полученных данных разработан лабораторный диагностический критерий активности ЭОП, включающий совместное определение концентрации АТ к рТТГ и ИЛ-17. При этом активная фаза ЭОП характеризуется повышением уровня ИЛ-17 в сыворотке крови выше 3,5 пг/мл и АТ к рТТГ выше или равным 1,5 МЕд/л. Необходимо продолжение исследований для оценки возможности применения данных показателей у пациентов с активной ЭОП во время проведения пульс-терапии ГКС в качестве дополнительного критерия эффективности иммуносупрессии и использования для подбора индивидуальной нагрузочной дозы препарата.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Участие авторов: Таскина Е.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Харинцева С.В. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование. Оба автора внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

Список литературы [References]

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Brovkina AF. *Endokrinnaya oftal'mopatiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы. // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — №1. — С. 61-74. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NY, et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology. *Problems of endocrinology*. 2015;61(1):61-74. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201561161-74.
3. Свириденко Н.Ю., Лиханцева В.Г., Беловалова И.М., и др. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса. // Проблемы эндокринологии. — 2011. — Т. 57. — №2. — С. 23-26. [Sviridenko NY, Likhantseva VG, Belovaloyava IM, et al. Anti-TSH receptor antibodies as predictors of the severity and outcome of endocrine ophthalmopathy in the patients presenting with Graves' disease. *Problems of endocrinology*. 2011;57(2):23-26. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201157223-26.
4. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, et al. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):142-150. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
5. Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom*. 2017;100(1):20-25. doi: 10.1111/cxo.12472.
6. Харинцев В.В., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., и др. Роль некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в течении эндокринной офтальмопатии. // Забайкальский медицинский вестник. — 2016. — №2. — С. 33-40. [Kharintsev VV, Serebryakova OV, Serkin DM, et al. The role of some pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of endocrine ophthalmopathy. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2016;(2):33-40. (In Russ.)]
7. Hirota K, Hashimoto M, Ito Y, et al. Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis. *Immunity*. 2018;48(6):1220-1232 e1225. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.009.
8. Шилова Л.Н., Паньшина Н.Н., Чернов А.С., и др. Иммунологическое значение интерлейкина-17 при псориатическом артрите. // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — №6. [Shilova LN, Panshina NN, Chernov AS, et al. Immunological significance of interleukin-17 in psoriatic arthritis. *Modern problems of science and education*. 2015;(6). (In Russ.)]
9. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Никонорова Н.О. Интерлейкин 23 у больных системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: собственные результаты и обзор литературы. // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — №5. — С. 493-501. [Beketova TV, Aleksandrova EN, Nikonorova NO. Interleukin-23 in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides: The authors' results and a review of literature. *Rheumatology science and practice*. 2015;53(5):493-501. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2015-493-501.
10. Shen J, Li Z, Li W, et al. Th1, Th2, and Th17 cytokine involvement in thyroid associated ophthalmopathy. *Dis Markers*. 2015;2015:609593. doi: 10.1155/2015/609593.
11. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
12. Лихванцева В.Г., Афанасьев М.С., Руденко Е.А., и др. Поиск тканей-мишеней в орбите для аутоиммунной агрессии тиреоидных антител при эндокринной офтальмопатии. // Медицинская иммунология. — 2017. — Т. 19. — №5. — С. 557-566. [Likhvantseva VG, Afanasiev MS, Rudenko EA, et al. Search for target tissue in the eye orbit for autoimmune aggression of thyroid antibodies in endocrine ophthalmopathy. *Medical Immunology*. 2017;19(5):557-566. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-557-566.
13. Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res*. 2016;142:83-91. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.007.
14. Fang S, Huang Y, Zhong S, et al. Regulation of orbital fibrosis and adipogenesis by pathogenic Th17 cells in Graves orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4273-4283. doi: 10.1210/jc.2017-01349.
15. Fitz L, Zhang W, Soderstrom C, et al. Association between serum interleukin-17A and clinical response to tofacitinib and etanercept in moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2018. doi: 10.1111/ced.13561.
16. Wei H, Guan M, Qin Y, et al. Circulating levels of miR-146a and IL-17 are significantly correlated with the clinical activity of Graves' ophthalmopathy. *Endocr J*. 2014;61(11):1087-1092. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0246.
17. Qian Y, Kang Z, Liu C, Li X. IL-17 signaling in host defense and inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2010;7(5):328-333. doi: 10.1038/cmi.2010.27.
18. Zhang J, Qiao Q, Liu M, et al. IL-17 promotes scar formation by inducing macrophage infiltration. *Am J Pathol*. 2018;188(7):1693-1702. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.04.005.
19. Liu M, Yang J, Xing X, et al. Interleukin-17A promotes functional activation of systemic sclerosis patient-derived dermal vascular smooth muscle cells by extracellular-regulated protein kinases signalling pathway. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):4223. doi: 10.1186/s13075-014-0512-2.
20. Duvallet E, Semerano L, Assier E, et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011;43(7):503-511. doi: 10.3109/07853890.2011.577093.

Информация об авторах [Authors info]

*Таскина Елизавета Сергеевна, очный аспирант [Elizaveta S. Taskina, MD, post-graduate student]; адрес: Россия, 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а [address: 39a Gorkiy street, 672000 Chita, Russia]; телефон: 8-924-472-6332; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-8888>; eLibrary SPIN: 5687-2122; e-mail: taskins@yandex.ru

Харинцева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Charinzeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8899-5465>; eLibrary SPIN: 6788-2110; e-mail: s.v.19.28@mail.ru

Как цитировать [To cite this article]

Таскина Е.С., Харинцева С.В. Значение интерлейкинов 17, 23 и антител к рецептору тиреотропного гормона в патогенезе эндокринной офтальмопатии. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 72-80. doi: 10.14341/ket9703

Taskina ES, Charinzeva SV. The role of interleukins 17, 23 and antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor in the pathogenesis of endocrine ophthalmopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):72-80. doi: 10.14341/ket9703

Рукопись получена: 08.06.2018. **Рукопись одобрена:** 25.07.2018.

Received: 08.06.2018.

Accepted: 25.07.2018.