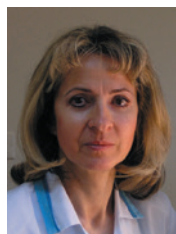


# Роль гормонального дисбаланса в развитии аутоиммунного дакриoadенита при эндокринной офтальмопатии

В. Г. Лихванцева<sup>1</sup>Т. Н. Сафонова<sup>2</sup>О. А. Гонтюрова<sup>1</sup>Е. А. Руденко<sup>1</sup>, В. А. Выгодин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Нафедра офтальмологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова; <sup>2</sup> ФГБУ Институт глазных болезней РАМН; <sup>3</sup> ФГУ ГНЦ профилактической медицины Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Представлен анализ гормонального профиля пациентов с развившимся аутоиммунным дакриoadенитом на фоне болезни Грейвса (БГ) и эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Приведены убедительные доказательства, свидетельствующие о роли гормонального дисбаланса между тиреотропным гормоном и тиреоглобулинами в развитии аутоиммунного дакриoadенита. Наличие такого рода дисбаланса повышает риск вовлечения слезной железы в патологический процесс с 12,3% до 64,3% в популяции с БГ и ЭОП.

**Ключевые слова:** аутоиммунный дакриoadенит, болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, гормональный профиль

## ABSTRACT

V. G. Likhvantseva, T. N. Safonova, O. A. Gontyurova, E. A. Rudenko, V. A. Vygodin

The role of hormonal imbalance in the development of autoimmune dacryoadenitis in endocrine orbitopathy

The authors analyzed the hormonal profile of patients with Graves' disease and endocrine orbitopathy with or without autoimmune dacryoadenitis. Presented compelling evidence about the role of hormonal imbalance between thyroglobulines and thyroid-stimulating hormones in the development of autoimmune dacryoadenitis. The availability of this kind of imbalance increases the risk of involvement of lacrimal gland in the pathological process with 12.3% up to 64.3% in the population with Graves' disease and endocrine orbitopathy.

**Key words:** autoimmune dacryoadenitis, Graves' disease, endocrine orbitopathy, hormonal imbalance

Офтальмология. 2013. Т. 10, № 2. С. 58–60.

Поступила 18.04.13. Принята к печати 16.05.13

Роль половых гормонов в развитии аутоиммунных дакриoadенитов не вызывает сомнений. Установлен факт рецепции половых гормонов в ткани слезной железы и прямой связи возрастного снижения уровня половых гормонов с инволюционными изменениями слезной железы (СЖ) [3-7]. В этом аспекте роль гормонов щитовидной железы (ЩЖ) и их дисбаланс изучены недостаточно. Между тем, гормоны ЩЖ регулируют обменные процессы в клетке, активируя генную транскрипцию. Первым этапом в этом механизме является связывание тиреоидных гормонов с ядерными рецепторами. Установлено, что ведущая биологическая роль принадлежит гормону Т3, так как для него степень сродства к ядерным рецепторам клеток-мише-

ней в 10 раз превышает таковую для Т4. Процесс активации ядра зависит от связывания Т3 с ядерными рецепторами, а не от цитоплазматических рецепторов [3].

Тиреоидные гормоны связываются и с низкомолекулярными рецепторными структурами в цитоплазме, биологическая роль которых, возможно, состоит в удержании гормонов поблизости от истинных рецепторов — ядерных. Связываясь с ядерными рецепторами, тиреоидные гормоны повышают активность РНК-полимеразы и матричную активность хроматина, стимулируя синтез новых популяций гетерогенной РНК [3].

Согласно гипотезе Халберта, в условиях аномальной ядерно-цитоплазматической экспрессии рецеп-

**Таблица 1.** Характер дисфункций щитовидной железы и гормональный профиль пациентов с ЭОП без дакриoadенита (I группа) и ЭОП с аутоиммунным дакриoadенитом (II группа)

Характеристика	I группа (220 пациентов) (нормальные размеры СЖ)	II группа (79 пациентов) (увеличенная СЖ)	P – достоверность различий
Частота декомпенсированного тиреотоксикоза	16,0%	57,0%	P = 0,0007, p<0.001
Частота субклинического тиреотоксикоза	9,7%	11,0%	н/д
Частота зутиреоза (медикаментозного)	66,3%	0,0%	p<0.001
Частота медикаментозного гипотиреоза	8,0%	32,0%	p<0.001
Среднегрупповой интегральный показатель тиреотоксикоза (в баллах)	0,28±0,09	0,78±0,15	P = 0,0083, p<0.01
<b>Гормональный профиль</b>			
Диапазон значений ТТГ:	0,001-36,4	0,01-1,4	н/д
Среднегрупповой показатель ТТГ (M±m) в	3,87±1,1	0,37± 0,10	P = 0,0023, p<0.01
Среднегрупповой показатель св.Т3 (M±m) в	3,89±0,43	4,49±0,41	н/д
Среднегрупповой показатель св.Т4 (M±m) в	14,81±0,72	15,78±0,53	н/д

торов тиреоидные гормоны изменяют состав жирных кислот мембран, приводя к усилению потоков субстратов синтеза белка в цитоплазму клеток и более быстрому включению в клетки метаболически важных солей (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>), сахаров, нуклеотидов [3]. Эти катионы очень важны для нормальной секреции ацинарных клеток СЖ. Под действием тиреоидных гормонов увеличивается текучесть липидного слоя биологических мембран эндоплазматического ретикула. Ещё более глубокие изменения обнаруживают при гормональном воздействии в липидном составе хроматина ядер. Перечисленные изменения приводят к каскадному выбросу белков, многие из которых имеют конформационные изменения структуры, обретая свойства аутоантигенов. Перечисленные процессы объясняют, почему органы-мишени гормонов ЩЖ легко становятся мишенями для аутоиммунной агрессии при аутоиммунных заболеваниях этого эндокринного органа [3]. По нашим и литературным данным, частота аутоиммунного дакриoadенита при эндокринной офтальмопатии (ЭОП) колеблется от 26% до 42% [1, 2].

Целью настоящей работы стала оценка роли гормонального дисбаланса ЩЖ в патогенезе аутоиммунного дакриoadенита при эндокринной офтальмопатии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для осуществления поставленной цели был проанализирован гормональный статус большой популяции пациентов (299 человек) с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) и болезнью Грейвса (БГ). Выделены 2 группы: 1-ю группу составили 220 пациентов с ЭОП без вовлечения СЖ, 2-ю группу — 79 пациентов с вовлечением слезной железы и ЭОП. Диагноз БГ был установлен эндокринологом на основании анамнеза, осмотра, показателей уровня тиреоидных гормонов (св.Т4, св.Т3), тиреотропного гормона (ТТГ), уровня антител (АТ) к рТТГ, УЗИ щитовидной железы. ТТГ, св.Т4, св.Т3 определяли методом люминесценции на автоматическом анализаторе «Vitros» («Johnson and Johnson»). Границы нормы для базального уровня: ТТГ 0,25-3,5 мЕд/л, свТ4 9,0-20,0 пмоль/л, свТ3 4,26-8,1 пмоль/л. АТ к рТТГ — радиорецепторным методом с использованием свиного рТТГ (ТРАК) и наборов

**Таблица 2.** Индексы относительного риска и 95% доверительный интервал тиреотоксикоза и гипотиреоза как факторов риска развития аутоиммунного дакриoadенита при ЭОП

Частота неблагоприятных исходов (% случаев дакриoadенитов)	Показатели относительного риска	Границы 95%-го ДИ:		p		
		левая	правая			
<b>Оценка фактора «тиреотоксикоз»</b>						
При наличии фактора (тиреотоксикоза)	64,3	Отношение шансов (OR) =	12,808	7,153	22,931	p < 0.001
В отсутствие фактора	12,3	Отношение рисков (RR) =	5,217	3,536	7,698	
<b>Оценка фактора «гипотиреоз»</b>						
При наличии фактора (гипотиреоза)	59,1	Отношение шансов (OR) =	5,505	2,809	10,789	p < 0.001
В отсутствие фактора	20,8	Отношение рисков (RR) =	2,843	2,017	4,008	

Brahms (Германия). Границы нормы для антител к рТТГ: до 1 (Iv/l) — отрицательный результат, 1-1,5 (Iv/l) серая зона, более 1,5 (Iv/l) — положительный результат. УЗИ щитовидной железы проводили на ультразвуковом сканере Aloka 5500, с использованием линейного датчика с переменной частотой 7,5-10 МГц.

Диагноз ЭОП устанавливали на основании осмотра офтальмолога, соответствующих жалоб и данных клинико-инструментального обследования. Диагноз подтверждали методами визуализации орбиты (мультиспиральной компьютерной томографией орбит).

К началу манифестации дакриoadенита подавляющее большинство пациентов обеих групп получали медикаментозное лечение тиростатиками по поводу диффузно-токсического зоба.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Детальный анализ распределения частоты и характера тиреоидных дисфункций показал, что на этапе клинической манифестации аутоиммунного дакриoadенита 57% пациентов 2-й группы находились в состоянии декомпенсированного тиреотоксикоза, и никто из пациентов не имел эутиреоза, несмотря на продолжительный прием тиростатиков. В 1-й группе, напротив, у 66,3% пациентов тиреотоксикоз был скомпенсирован. Наряду с этим каждый третий пациент с вовлечением слезной железы в аутоиммунный процесс был в ятрогенном гипотиреозе. Таким образом, межгрупповая разница в частоте обнаружения лиц с дисфункциями оказалась высокодостоверной ( $p < 0.001$ , табл. 1). Это нашло отражение и в достоверной разнице интегральных показателей тиреотоксикоза, отражающих внутригрупповую тяжесть тиреотоксикоза, выраженного в баллах ( $p = 0,0083$ ,  $p < 0.01$ ).

Сопоставление среднегрупповых показателей св.Т3, св.Т4 в группе ЭОП без аутоиммунного дакриoadенита (I группа) с аналогичными показателями группы ЭОП с аутоиммунным дакриoadенитом (II группа) не выявило статистически значимой разницы. В то же время среднегрупповой показатель уровня ТТГ I группы достоверно различался от аналогичного показателя в группе II (табл. 1)

Выявленный факт позволяет высказать предположение о том, что в патогенезе аутоиммунного дакриoadенита, по-видимому, большую роль играет не только тиреотоксикоз и/или гипотиреоз, но и дисбаланс между ТТГ и тиреоглобулинами. Известно, что ТТГ, наряду с контролем и регуляцией выработки гормонов в самой щитовидной железе, регулирует чувствительность к гормонам их рецепторов в клетках- и органах-мишенях. Вероятно, на фоне неадекватно низкого или, напротив, повышенного уровня ТТГ (условия для изменения чувствительности рецепторов) изменяется характер действия тиреоглобулинов. Развиваются условия для формирования аутоиммунных реакций на тканевом и органном уровне в слезной железе.

Мы оценили степень риска развития аутоиммунного дакриoadенита в условиях такого рода дисбаланса. Результаты статистического анализа с оценкой степени риска развития аутоиммунного дакриoadенита на фоне субклинического тиреотоксикоза и 95% доверительного интервала представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, имеет место чрезвычайно высокая ассоциативная связь между наличием дисфункций щитовидной железы и развитием аутоиммунного дакриoadенита при ЭОП. При этом различные ее виды продемонстрировали разную степень корреляционной связи. Отношение шансов развития аутоиммунного дакриoadенита при наличии тиреотоксикоза возрастает с 12,3% до 64,3% в популяции с ДТЗ и ЭОП, а при наличии гипотиреоза — до 59,1%. Разница высоко достоверна ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, вполне очевидно, что дисфункции щитовидной железы в виде тиреотоксикоза и/или гипотиреоза (ятрогенного) в популяции пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией являются факторами высокого риска развития аутоиммунного дакриoadенита. Закономерно предположить, что для того, чтобы избежать вовлечения слезной железы в аутоиммунный процесс необходимо не только скомпенсировать функции щитовидной железы в максимально короткие сроки, но и при этом постараться избежать ятрогенного гипотиреоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. Издательский дом «Гэотар-Мед.» — М., 2004. С. 176
2. Лихванцева В.Г. Сафонова Т.Н. Гонтюрова О. А и др. Рентгенологические особенности эндокринной офтальмопатии с вовлечением слезной железы // Офтальмология. 2012. Т. 9, № 3. С. 57-61.
3. Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию. Учеб. пособие... Издательство Московского университета. М., 1998. С. 256.
4. Azzarolo A.M., Wood R.L., Mircheff A.K., et al. Androgen influence on lacrimal gland apoptosis, necrosis, and lymphocytic infiltration // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999. V. 40. P. 592-602.
5. Azarolo A.M., Mircheff A.K., Kaswa T.L. Androgen support of lacrimal gland function // Endocrine. 1997. V. 6. P. 39-45.
6. Azzarolo A.M., Eihausen H., Schechter J. Estrogen prevention of lacrimal gland cell death and lymphocytic infiltration // Exp Eye Res. 2003. V. 77. P. 347-354.
7. Sullivan D.A. Sex hormones and Sjogren's syndrome // J Rheumatol. 1997. V. 24 (Suppl 50). P. 17-32.
8. Sullivan D.A., Krenzer K.L., Sullivan B.D., et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999. V. 40. P. 1261-1265.
9. Sullivan D.A., Belanger A., Cermak J.M. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? // J Rheumatol. 2003. V. 30. P. 2413-2419.