

SIGE К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

Мазурина С.А.

Пантелеймонова П.М.², Сибгатуллина Н.А.², Рахматуллина Н.М.², Зубков А.В.¹, Кузьмина Н.С.¹, Гервазиева В.Б.¹

¹ ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва

² ГБОУ ДПО КГМА Минздравсоцразвития России

E-mail: svetulyok@list.ru

AUTOANTIBODIES IGE TO THYROID ANTIGENS IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA

Введение. В течение последних десятилетий неоднократно пересматривались вопросы классификации и подходы к лечению и профилактике хронической спонтанной крапивнице (ХСК). Это связано, прежде всего, с интенсивным накоплением новых научных знаний, созданием современных препаратов, влияющих на иммунологическую природу заболевания. Более 20 лет назад в сыворотке больных ХСК были впервые обнаружены функционально активные аутоантитела к IgE и его высоко-аффинному рецептору (FcεRI), что позволило выделить отдельную форму аутоиммунной ХСК. В этой связи интерес исследователей направлен на выявление связи ХСК с разными аутоиммунными заболеваниями [1,2], в том числе заболеваниями щитовидной железы [3-5]. Было показано, что распространенность аутоантител к тиреопероксидазе (ТПО) у пациентов с хронической крапивницей выше, чем в общей популяции, и достигает 29% [5, 6]. Сочетание с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) характеризуется более серьезным и длительным курсом лечения пациентов с ХСК [7]. При этом, ремиссия крапивницы достигается при соответствующем лечении заболевания щитовидной железы [8]. Несмотря на многообразие пусковых механизмов, основным патогенетическим звеном в развитии ХСК является активация тучных клеток, их дегрануляция с высвобождением внутриклеточных медиаторов в результате перекрестного связывания высокоаффинного рецептора FcεRI со специфическими (s)IgE, направленными против IgE, α-цепи FcεRI или других аутоантигенов. В этой связи целью нашего исследования было выявить sIgE антитела к ТПО у больных ХСК.

Материалы и методы. В исследование включено 74 пациента с ХСК в стадии обострения и различной интенсивностью клинических проявлений. Пациенты принадлежали средней и старшей возрастной группе (от 22 до 75 лет) и наблюдались в городском аллергологическом центре г. Казани в 2012-2015 гг. При поступлении всем пациентам для выявления причины заболевания проводили сбор данных анамнеза, оценку клинических симптомов, направляли на аллерго-иммунологическое

обследование и консультации различных специалистов. Для оценки кожной аутореактивности применяли внутрикожный тест с аутологичной сывороткой (АСКП) согласно методу, предложенному M.Hide et al. Группы сравнения составили 28 больных ХСК в стадии ремиссии, среди которых 14 пациентов с аутоиммунной и 14 с неустановленной причиной заболевания, 25 пациентов с АИТ и 25 условно здоровых лиц приглашенные после пройденного ими лечения.

В сыворотке крови пациентов с ХСК и АИТ методом ИФА определяли уровень общего IgE, ТТГ, Т4 свободного, IgG к ТПО и ТТГ IgG- к ТГ и к ТПО, используя коммерческие наборы, производства «Алкор-Био» (Россия) и специфические IgE (sIgE) к ТПО в нашей модификации [9]. В качестве отрицательного контроля использовали сыворотки практически здоровых доноров (n=50). Результаты анализа считали положительными при значениях оптической плотности (ОП) образцов, превышающих в два раза ОП отрицательного контроля (ОП«cut-off»*2).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7,0» (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение. Среди 74 больных ХСК, включенных в исследование, были 54 женщины и 20 мужчин. Средний возраст пациентов составил 38,2±15 лет. Легкая степень тяжести диагностирована у 4 (5,4%), средняя – у 53 (71,6%) и тяжелая – у 17 (22,9%) больных. Длительность заболевания варьировала от 7 недель до 18 лет. При этом у 24 (44,5%) человек стаж заболевания был менее 5 лет. Индуцированная крапивница наблюдалась у 7 человек, демографическая – у 6 и холодовая – у 1 пациента. В 28,4% (21 пациент) случае ХСК сопровождалась ангиооттеком.

Сопутствующая хроническая патология отмечена у 56 (75,6 %) человек, среди которой аллергический ринит/риноконъюнктивит и бронхиальная астма наблюдались у 8, хронические заболевания верхних дыхательных – у 11, сердечнососудистой – у 3 и мочеполовой систем – у 8. Аутоиммунный тиреоидит на момент

обследования был диагностирован у 3 и заболевания желудочно-кишечного тракта у 43 (58%), в том числе хронический гастрит/гастродуоденит у 26 (35%), язвенная болезнь и эрозия желудка и 12-перстной кишки у 3, холецистит у 38 (51,4%), панкреатит и др., а также лямблиоз желчных путей у 17 (23%).

Внутрикожный тест АСКП был проведен 52-м больным ХСК, у 19 из них (36,5%) выявлена положительная реакция (аутоиммунная форма ХСК), в остальных случаях – причина крапивницы не была установлена.

Уровень общего IgE был повышен у 38 (51,3%) взрослых с ХК и в среднем составил Me(25%; 75%) = 117(43; 340) МЕ/мл. При этом повышенный уровень общего IgE не был ассоциирован ни с сопутствующими аллергическими заболеваниями ($p = 0,4$), ни с лямблиозом кишечника ($p = 0,35$). В то же время имела тенденция к выявлению более высоких значений этого показателя у больных с неустановленной причиной ХСК [114 (33,5-340)МЕ/мл], в сравнении с аутоиммунной формой заболевания [35,7 (23,5-130)МЕ/мл]. У 4 больных ХСК уровень общего IgE составил менее 10 МЕ/мл.

Содержание общего IgE в сыворотке крови пациентов из групп сравнения в целом находился в пределах допустимой нормы 61 (37; 130) МЕ/мл и 16 (13; 102) МЕ/мл соответственно. Были выявлены его повышенные значения у 10 (40%) больных АИТ, что сопоставимо с долей повышенного содержания общего IgE среди всех больных ХСК (38%).

У пациентов с ХСК чаще всего выявляются заболевания щитовидной железы, особенно АИТ (зоб Хашимото). Кроме того, у большинства пациентов заболевание щитовидной железы было выявлено спустя 10 лет постановки диагноза ХСК [2]. Это позволяет рассматривать ХСК как симптомокомплекс формирования аутоиммунной патологии, которая впоследствии проявляется тем или иным аутоиммунным заболеванием. В этой связи всем больным ХСК было проведено лабораторное исследование функции щитовидной железы. Как показали результаты, у 14 (25,9%) человек было обнаружено повышенное содержание тиреотропного гормона (ТТГ), у 6 из которых – снижен свободный тироксин (Т4). При этом у 5 пациентов с ХСК изменения уровня гормонов щитовидной железы сочетались с положительным результатом АСКП. Средний стаж заболевания ХСК у пациентов с выявленным гипотиреозом составил 5,5 (2; 7) лет.

Следует отметить, что у 3х пациентов с крапивницей имелся верифицированный диагноз АИТ. Эти пациенты находились на заместительной гормональной терапии и содержание гормонов ТТГ и свободного Т4 было в пределах нормы. Все пациенты с установленным диагнозом АИТ (длительность заболевания более 10 лет)

также находились на гормонозаместительной терапии, при этом уровень гормонов (ТТГ, Т3, Т4 свободный) был в пределах нормы.

Обращает на себя внимание, что у пациентов с ХСК и сопутствующим гипотиреозом уровень общего IgE был повышен [348 (11; 3000) МЕ/мл], в сравнении с таковым у пациентами без нарушения функций щитовидной железы [76,15 (10; 2950) МЕ/мл], что соответствует работам других авторов [6].

IgG- к ТПО и ТГ в сыворотках крови больных ХСК были повышены у 10 (13,5%) и у 9 (12%) пациентов соответственно, их наличие не было связано ни с тяжестью заболевания, ни с положительной реакцией при проведении АСКП. У больных с АИТ повышенный уровень IgG- к ТПО и ТГ выявлен у 12 (48%) и 15 (60%) лиц соответственно. В сыворотке крови здоровых лиц аутоантитела к ТПО и ТГ не обнаружены.

Известно, что ХСК ассоциирована с наличием сывороточных антитиреоидных IgG, однако роль этих антител в развитии заболевания до сих пор не установлена. В нашем исследовании были выявлены также sIgE к ТПО у 12 (16,2%) пациентов с ХСК в период обострения. У 2 из них эти антитела сочетались с выявленными IgG антителами к ТПО и повышенным содержанием ТТГ. sIgE к ТПО в сыворотке крови определялись как при аутоиммунной крапивнице, так и при ХСК с неясной этиологией, и не были связаны с гендерным распределением и возрастом пациентов. Интересно отметить, что sIgE к ТПО обнаруживаются только у пациентов, страдающих ХСК менее 5х лет, и не связаны с тяжестью заболевания. Полученные нами результаты низкой частоты выявления sIgE к ТПО у больных ХСК позволяют предположить, что эти антитела находятся на рецепторах иммунных клеток ввиду их высокой цитотоксичности, что продемонстрировано в одном из последних исследований [6].

В сыворотке крови больных ХСК в стадии ремиссии и у пациентов с АИТ sIgE к ТПО не выявлялись. У последних это может быть связано с наличием выраженного IgG иммунного ответа к антигенам щитовидной железы, который интерферирует с IgE антителами в дозозависимой манере, с одной стороны, и возможным снижением sIgE в циркуляции в связи с их цитотоксичностью, с другой.

Крапивница по-прежнему остается синдромом «epigma». Аутоиммунный генез крапивницы подтверждается при проведении кожных тестов с аутосывороткой. Однако весь спектр аутоантител этим методом выявить не удастся. Известно, что у пациентов, страдающих ХСК, часто наблюдается связь с аутоиммунными заболеваниями [1-4]. Еще в 1997 году группой авторов удалось доказать присутствие аутоантител к ТПО класса IgE в сыворотках больных болезнью Грейвса и

тиреоидитом Хашимото [10]. Позже были обнаружены sIgE, направленные против микросомального антигена щитовидной железы (ТПО) у пациента с хронической крапивницей, было высказано суждение, что аутоантитела IgE изотипа могут играть патогенетическую роль в уртикарных симптомах, сенсibiliзируя тучные клетки и индуцируя их дегрануляцию после контакта с циркулирующим антигеном [11]. В другом исследовании они рассматривались как случайные и не имели патогенетического значения [12]. В 2004 г Concha L.B. et al. исследовали сыворотки крови 20 пациентов с ХК и 12-ти с АИТ, содержащие антиреодные IgG-АТ. Как показали результаты, только у 2 пациентов с АИТ в сыворотке крови были обнаружены sIgE: в 1 случае против ТПО и в 1 – против ТГ, что соответствовало предположению о случайности находки анти-ТПО IgE [13]. И только спустя 7 лет было показано, что 54 % пациентов ХСК (n=478) спонтанно экспрессировали IgE антитела против ТПО и выдвинули идею нового аутоаллергического патомеханизма крапивницы [14]. В последнем исследовании было показано, что sIgE к ТПО играют патогенетическую роль в активации тучных клеток и в повышении реактивности кожи у некоторых пациентов с ХСК [6].

Как известно, аутоиммунное воспаление щитовидной железы начинается постепенно и протекает бессимптомно длительное время. При этом в сыворотке крови под влиянием различных стрессорных факторов, в том числе вирусных инфекций, появляются аутоантигены, стимулирующие иммунную систему. На минимальные дозы аутоантигенов иммунная система реагирует прежде всего IgE- аутореактивностью. По мере увеличения антигенной нагрузки (при более выраженном воспалительном повреждении ткани) иммунный ответ переключается на IgG. Данные о том, что IgE аутоантитела, включая sIgE к ТПО, могут индуцировать симптомы ХСК, подтверждаются активацией тучных клеток и базофилов [6, 14], а также эффективностью терапии омализумабом [5, 15].

Таким образом, наше исследование позволяет выделить еще один вариант аутоиммунной формы ХСК, обусловленный антитиреоидным иммунитетом. Определение sIgE к ТПО у больных с иммуноопосредованными заболеваниями, в том числе при ХСК позволит своевременно диагностировать патологию щитовидной железы и обеспечить адекватную своевременную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Lett.* 2013; 18(7): 5-9.
2. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoim-

munity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 1307–1313.

3. Najafipour M, Zareizadeh M, Najafipour F. Relationship between Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease. *J Adv Pharm Technol Res.* 2018; 9(4): 158-161. doi: 10.4103 / japtr.JAPTR_342_18.
4. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103:496–501.
5. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2018 May 1;39(3):184-190. doi: 10.2500/aap.2018.39.4121.
6. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R Causal Relationship Between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by In Vitro and In Vivo. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019; 11(1): 29–42. doi: 10.4168/aa.2019.11.1.29
7. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5(5): 408-12.
8. Bangash SA, Bahna SL. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc.* 2005 Sep-Oct;26(5):415-7.
9. Зубков А.В., Кузьмина Н.С., Мазурина С.А., Бутова Л.Г., Рахматулина Н.М., Сибгатулина Н.А., Гервасиева В.Б. Метод определения sIgE к тиреопероксидазе в сыворотке крови больных с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями. *ЖМЭИ*, 2019 в печати.
10. Guo J, Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid peroxidase autoantibodies of IgE class in thyroid autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;82:157-162
11. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 1216-1217.
12. Tedeschi A, Lorini M, Asero R. Anti-thyroid peroxidase IgE in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 467-468.
13. Concha LB, Chang CC, Szema AM, Dattwyler RJ, Carlson HE. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25:293-296.
14. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One.* 2011; 6: e14794.
15. Farrah G, Stevenson B, Lie K, Brusck A. The use of omalizumab for treatment-refractory chronic spontaneous urticaria in a West Australian outpatient cohort. *Intern Med J.* 2019 Apr;49(4):526-528. doi: 10.1111/imj.14245.