ный Уэльс (Австралия) и городах Южной Польши. Этот показатель составлял 2,5 у новорожденных в Новом Южном Уэльсе, 5,3 в Альберте, 8,8 в Кракове и 9,8 в г. Кросно (Южная Польша). При этом в Канаде и Австралии йодный дефицит отсутствует благодаря эффективной программе йодной профилактики, а в Южной Польше он имеется.

В Тюменской области 95-я перцентиль уровня ТТГ у новорожденных составляет на юге области 16,0 в ХМАО 17,5, в ЯНАО 17,9. В пределах ЯНАО (Полярный и Приполярный регион) во всех населенный пунктах отмечается высокое значение 95-й перцентили уровня ТТГ: в Салехарде 23,3, в Надыме 17,1, в Ноябрьске 17,3. В ХМАО (средняя полоса, Приуралье) отмечается колебание показателей 95-й перцентили уровня ТТГ от 5,46 в Ханты-Мансийске до 26,7 в Советском районе, расположенном в зоне Приуралья. В районах юга Тюменской области также отмечены значимые колебания этого показателя — от 4,22 до 25,0.

Проведенные нами исследования в различных географических регионах Западной Сибири подтверждают ценность анализа показателей уровня неонатального ТТГ для оценки степени выраженности ЙДЗ. Отмечается высокая степень взаимосвязи между частотой увеличения щитовидной железы у детского населения, уровнем экскреции йода с мочой и частотой транзиторного повышения уровня ТТГ. Оценка показателей неонатального ТТГ имеет и еще одно несомненное преимущество — экономическое. Скрининг врожденного гипотиреоза в нашей стране является обязательным и проводится в большинстве регионов страны. Экономическая эффективность его доказана: дешевле выявить неонатальный гипотиреоз и лечить его, чем содержать в приютах умственно отсталых детей. Таким образом, для оценки степени напряженности йодного дефицита путем оценки частоты повышения уровня ТТГ не требуется дополнительных средств, кроме тех, которые уже предназначены для программы скрининга. Это, конечно, не означает, что традиционно используемые показатели (частота случаев увеличения щитовидной железы по данным пальпации или сонографии, определение концентрации йода в моче) потеряли свое значение. Вместе с тем, используя комплекс показателей, можно более эффективно проводить оценку выраженности йодного дефицита и осуществлять контроль за эффективностью программ его профилактики.

Выводы

1. Исследование частотных показателей распределения уровня ТТГ у новорожденных, определенных в ходе скрининга на врожденный гипотиреоз, является эффективным методом оценки степени выраженности йодного дефицита.

2. Частота случаев повышения уровня ТТГ у новорожденных в отдельных географических районах Западной Сибири значительно превышает норму, что указывает на высокую частоту ЙДЗ в Заполярье, Приполярье и Приуралье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А., Смирнов Н. П.* // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 3. — С. 6—15.
2. *Суплотова Л. А., Некрасова М. Р., Лузина И. Г.* и др. // Всероссийский съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов. — М., 1996. — С. 166.
3. *Nordenberg D. F., Ratajezak R., Rybakowa M.* et al. // The Damaged Brain of Iodine Deficiency. — N. Y., 1991. — P. 279—283.
4. *Nordenberg D. F., Sullivan K., Maberly G.* et al. // Iodine Deficiency in Europe // Eds F. Delange et al. — New York, 1993. — P. 211—217.

Поступила 27.03.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-078.33

Н. Ю. Свириденко, И. В. Крюкова, Ю. М. Кеда, Н. А. Мкртумова, С. И. Крайнова, М. П. Бирюкова, В. И. Кандрор

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Предпринята попытка определить значение тиреоидных антител для клинической практики. Обследовано в динамике 47 больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) (46 лиц женского и 1 — мужского пола) в возрасте 15—65 лет. Антитела к рецепторам ТТГ при определении радиолигандным методом, основанным на оценке степени блокады связывания ТТГ с его рецептором в присутствии сыворотки больного, выявлены у 85% больных в стадии декомпенсации ДТЗ. Антитела к тиреоглобулину (ТГ) выявлены у 55,6% больных до лечения. Содержание ТГ в крови превышало нормальное значение у 42% больных. Антитела к микросомальной фракции (МС) выявлены у 59% больных. Активность антител к рецептору ТТГ зависела от тяжести заболевания, степени увеличения щитовидной железы и размеров зоба. Частота выявления антител к ТГ и их титры не зависели ни от тяжести тиреотоксикоза, ни от размеров зоба. Частота выявления анти-

The clinical significance of measuring thyroid antibodies has been evaluated. With this aim in view, 47 patients with diffuse toxic goiter (DTG) (46 women and 1 man) aged 15 to 65 were examined. Antibodies to TTH receptors were detected in 85 patients with decompensated DTG by the radioligand method based on assessment of blocking of TTH binding to its receptor in the presence of patient's serum. Antibodies to thyroglobulin (TG) were detected in 55.6% patients before therapy. Blood level of TG was increased in 42% of patients. Antibodies to the microsomal fraction (MS) were detected in 59% of patients. The activity of antibodies to TTH receptor depended on the disease severity, degree of the thyroid enlargement, and size of goiter. The incidence of antibodies to TG and their titers did not depend on the severity of thyrotoxicosis or size of goiter. The incidence of antibodies to MS increased only with enlargement of goiter. The incidence and titers of antibodies gradual-

тел к МС достоверно повышалась только с увеличением размеров зоба. В процессе лечения ДТЗ мерказолилом частота обнаружения и титры тиреоидных антител постепенно снижались. Через 6 мес антитела к рецепторам ТТГ обнаруживались у 57% больных, активность их также уменьшилась. Частота обнаружения антител к МС уменьшилась до 45%, частота обнаружения антител к ТГ практически не изменилась. Через 1 год антитела к рецепторам ТТГ обнаруживались у 29,4% больных. Частота обнаружения антител к ТГ и МС уменьшилась до 25 и 20% соответственно. Таким образом, высокий процент выявляемости антирецепторных антител при ДТЗ наряду с зависимостью тиреоидного статуса от их титра подтверждает их ведущую роль в патогенезе заболевания. Присутствие антител к ТГ и МС не более чем у половины больных ДТЗ и отсутствие четкой связи антител с различными клинико-гормональными параметрами заболевания указывают на их значение в качестве маркеров аутоиммунного процесса в щитовидной железе, но не определяет специфики ее поражения. Антитела к рецепторам ТТГ являются наиболее информативным иммунологическим тестом для диагностики ДТЗ и маркером иммунологической ремиссии заболевания.

ly decreased in the course of mercasolyl therapy of DTG. After 6 months antibodies to TTH receptors were found in 57% of patients, their activity being decreased, too. The incidence of anti-MS antibodies dropped to 45%, whereas the rate of detection of antibodies to TG was virtually the same. One year after therapy antibodies to TTH receptors were found in 29.4% of patients. The rate of detection of antibodies to TG and MS decreased to 25 and 20%, respectively. Hence, a high rate of detection of antireceptor antibodies in DTG and the relationship between the thyroid status and the titer of these antibodies confirm their leading role in the pathogenesis of the disease. The presence of antibodies to TG and MS in no more than half of the patients with DTG and absence of a clear-cut correlations between these antibodies and various clinical hormonal parameters of the disease indicates their significance solely as markers of the autoimmune process in the thyroid but does not specify the nature of its involvement. Antibodies to TTH receptors are the most informative immunological test for the diagnosis of DTG and the markers of immunological remission of the disease.

Признание аутоиммунной природы диффузного токсического зоба (ДТЗ) определило поиски наиболее информативных иммунологических маркеров заболевания, участвующих в реакциях гуморального и клеточного иммунитета. К ним относятся антитела, направленные к различным компонентам ткани щитовидной железы, таким как тиреоглобулин (ТГ), микросомальный антиген (тиреоидная пероксидаза), рецепторы тиреотропного гормона (ТТГ), 2-й коллоидный антиген, клеточный поверхностный антиген [1, 3, 5]. Антитела к этим антигенам имеют большое значение в патогенезе ДТЗ. Антитела к рецепторам ТТГ стимулируют образование цАМФ и синтез тиреоидных гормонов, вызывая развитие тиреотоксикоза. Антитела к ТГ и микросомальной фракции (МС) также являются важными показателями аутоиммунного процесса в щитовидной железе [4, 8], однако их роль в развитии тиреоидной дисфункции до сих пор не уточнена.

В своей работе мы попытались определить значение этих антител для клинической практики, изучив частоту встречаемости и титры антител к различным тиреоидным антигенам и проведя корреляционный анализ этих антител с тиреоидным статусом у больных ДТЗ до лечения и в процессе тиреостатической терапии.

Материалы и методы

Обследовано в динамике 47 больных ДТЗ (46 лиц женского и 1 — мужского пола) в возрасте 15—65 лет. Тяжесть состояния оценивали по классификации В. Г. Баранова (1977 г.), степень увеличения щитовидной железы — по классификации О. В. Николаева (1962 г.). Содержание трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и ТТГ определяли с помощью радиоиммунологических наборов РИО-T_3, T_4-ПГ ("Изотоп") и 1,25 J-TSH-RIA-KiT ("Cea-Sorin", Франция) соответственно. Содержание антител к ТГ определяли иммунорадиометрически с использованием тест-наборов фирмы "Cis-Sorin" (Италия), антител к МС — твердофазным иммуноферментным методом, разработанным в лабораториях патофизиологии и молекулярной эндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН [2].

Антитела, ингибирующие связывание ТТГ, определяли радиорецепторным методом в сыворотке крови больных ДТЗ с помощью коммерческих наборов "TRAK-assay" ("Henning", ФРГ). Для удобства интерпретации полученных данных результаты связывания выражали в виде фактора F (обратная величина связывания в процентах). За "норму" (т. е. отсутствие антител) принимали все значения величины F ниже +15%.

Результаты и их обсуждение

Антитела к рецепторам ТТГ при определении радиолигандным методом, основанным на оценке степени блокады связывания ТТГ с его рецептором в присутствии сыворотки больного, выявлены у 85% больных в стадии декомпенсации ДТЗ. Средний уровень антител составил 45,4 ± 9% при колебаниях от −8,8 до 83%.

У 55,6% больных до лечения выявлены антитела к ТГ, их содержание составило 16,8 ± 3 мг/мл. У 42% больных содержание ТГ в крови превышало нормальное значение (60 мг/мл) и составило 227 ± 50 нг/мл. При сопоставлении уровней ТГ и титров антител к ТГ у отдельных больных отчетливой корреляции между этими показателями не выявлено ($p > 0,05$; $r = 0,3$). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в группе больных с уровнем ТГ > 60 нг/мл антитела к ТГ присутствовали только у 25% больных, а в группе с уровнем ТГ < 60 нг/мл антитела к ТГ были обнаружены у 75% больных. Эти данные совпадают с ранее полученными нами результатами [3]. Антитела к МС выявлены у 59% больных, что соответствует данным литературы [7].

Антитела к рецепторам ТТГ не коррелировали ни с титрами антител к ТГ ($p > 0,1$), ни с титрами антител к МС ($p > 0,1$). Также не выявлено корреляции между титрами антител к ТГ и титрами антител к МС ($p > 0,1$), что, вероятно, и следовало ожидать, исходя из их разной антигенной направленности.

Активность антител к рецептору ТТГ была связана со многими клинико-гормональными параметрами заболевания. Она зависела от тяжести заболевания: так, у больных с тяжелой формой тиреотоксикоза и титры антител к рецепторам ТТГ (64 ± 6%), и частота их обнаружения (100%) были достоверно выше ($p < 0,01$), чем у больных с легкой и среднетяжелой формой, у которых титры антител составили 47 ± 5% и обнаруживались в 83% случаев.

Активность антител зависела и от степени увеличения щитовидной железы, она достоверно повышалась с увеличением размеров зоба ($p < 0,01$ для I—II и III степени зоба; $p < 0,001$ для I и II степени увеличения щитовидной железы).

Кроме того, титры антител к рецепторам ТТГ положительно коррелировали с уровнем T_3 в крови ($p < 0,001$) и отрицательно — со своим конкурентом — ТТГ ($p < 0,02$), что еще раз подчеркивает прямую связь антирецепторных антител с активностью щитовидной железы, гормоны которой по механизму отрицательной обратной связи подавляют секрецию своего физиологического стимулятора.

Частота выявления антител к ТГ и их титры не зависели ни от тяжести тиреотоксикоза ($p > 0,1$ для легкой, среднетяжелой и тяжелой формы), ни от размеров зоба ($p > 0,1$ для I—II степени увеличения щитовидной железы и III—IV степени зоба).

Частота выявления антител к МС достоверно повышалась с увеличением размеров зоба. Высокие титры антител к МС чаще обнаруживались у больных с тяжелой формой заболевания, хотя различия статистически недостоверны.

Корреляционный анализ антител к ТГ и МС с уровнем тиреоидных гормонов и ТТГ выявил отчетливую связь между уровнем T_3 и титрами антител к ТГ ($p < 0,01$). В остальных случаях корреляции не получено.

Таким образом, мы показали, что антитела к рецепторам ТТГ выявляются в значительном количестве случаев. Титры антител тесно связаны с тяжестью клинических проявлений тиреотоксикоза. Между уровнями антител к рецептору ТТГ и T_3 существует достоверная прямая, а между уровнями антител к рецептору ТТГ и ТТГ — достоверная обратная корреляция. Высокий процент выявляемости антирецепторных антител в гипертиреоидную фазу заболевания наряду с зависимостью клинического и тиреоидного статуса от их титров подтверждает ведущую роль этих антител в патогенезе ДТЗ.

С другой стороны, присутствие так называемых классических тиреоидных антител (антител к ТГ и МС) лишь у половины больных ДТЗ и отсутствие четкой связи этих антител с клиническим статусом больных еще раз подтверждают то, что они не определяют специфики заболевания, а свидетельствуют о выраженности иммунной атаки на орган (это не применимо к хроническому лимфоцитарному тиреоидиту, при котором антителам к Мс/ТПО отводят именно ведущую патогенетическую роль). Иными словами, любое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, а не только ДТЗ, должно характеризоваться повышением частоты выявляемости и титров "классических" тиреоидных антител.

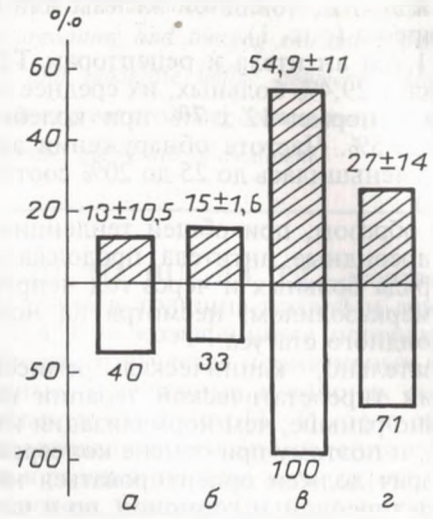

Рис. 1. Частота выявления и активность антител к рецепторам ТТГ через 6 мес лечения мерказолилом у больных ДТЗ в зависимости от тиреоидного статуса.

Верхние столбики — титры антител к рецепторам ТТГ (в %); нижние столбики — частота обнаружения антител к рецепторам ТТГ (в %).
а — медикаментозный гипотиреоз; *б* — гипотиреоз, компенсированный тиреоидными препаратами; *в* — гиперфункция щитовидной железы; *г* — эутиреоз.

В процессе лечения ДТЗ мерказолилом частота обнаружения и титры тиреоидных антител постепенно снижались. Через 6 мес антитела к рецепторам ТТГ обнаруживались у 57% больных, активность их также уменьшилась, составив в среднем 25 ± 5,8%. Частота обнаружения антител к МС уменьшилась с 58,8 до 45%, частота обнаружения антител к ТГ практически не изменилась, составив 50% (ранее 55,6%). Содержание ТГ и титры антител к ТГ также имели тенденцию к снижению: 133 ± 36 нг/мл (ранее 227 ± 50% нг/мл) и 9,8 ± 2,7 нг/мл (ранее 16,8 ± 2,7 нг/мл) соответственно. Активность антител к рецепторам ТТГ и частота их выявления зависели от состояния тиреоидного статуса. У больных с медикаментозным гипотиреозом или гипотиреозом, компенсированным тиреоидными препаратами, эти показатели были достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у больных с

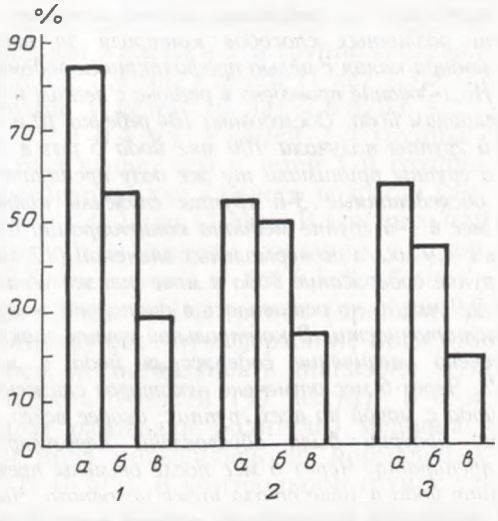

Рис. 2 Частота обнаружения тиреоидных антител в различные сроки лечения.

По оси ординат — частота обнаружения тиреоидных антител (в %); по оси абсцисс — срок лечения: *а* — исходные данные; *б* — через 6 мес лечения; *в* — через 12 мес лечения. *1* — антитела к рецепторам ТТГ; *2* — антитела к ТГ; *3* — антитела к МС.

гиперфункцией щитовидной железы или в состоянии эутиреоза (рис. 1).

Через 1 год антитела к рецепторам ТТГ обнаруживались у 29,4% больных, их среднее содержание было в норме: 12 ± 7% при колебаниях от −25,9 до 29,5%. Частота обнаружения антител к ТГ и МС уменьшилась до 25 до 20% соответственно (рис. 2).

Таким образом, при общей тенденции к снижению тиреоидные антитела продолжали выявляться у ряда больных и через год непрерывного лечения мерказолилом, несмотря на нормализацию тиреоидного статуса.

Следовательно, клиническая ремиссия при проведении тиреостатической терапии наступает значительно раньше, чем нормализация иммунного статуса, и поэтому при отмене консервативного лечения врач должен ориентироваться не только на уровень тиреоидных гормонов, но и на присутствие антител к тиреоидным антигенам. При этом антитела к рецепторам ТТГ являются наиболее информативными маркерами иммунологической ремиссии заболевания, так как их исчезновение означает устранение причины тиреотоксикоза, в то время как антитела к ТГ и МС могут сохраняться в течение более длительного срока и приводить к аутоиммунной деструкции тиреоидной ткани, вызывая развитие гипотиреоза и тиреоидитов [9].

Выводы

1. Высокий процент выявляемости антирецепторных антител к ТТГ при ДТЗ наряду с зависимостью тиреоидного статуса от их титра подтверждает их ведущую роль в патогенезе заболевания.

2. Присутствие антител к ТГ и МС не более чем у половины больных ДТЗ и отсутствие четкой связи антител с различными клинико-гормональными параметрами заболевания указывают на их значение в качестве маркеров аутоиммунного процесса в щитовидной железе, но не определяют специфики ее поражения.

3. Антитела к рецепторам ТТГ являются наиболее информативным иммунологическим тестом для диагностики ДТЗ и маркером иммунологической ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Внотченко С. Л., Александрова Г. Ф., Мкртумова Н. А.* // Пробл. эндокринол. — 1983. — № 1. — С. 23—27.
2. *Горскова В. А., Кеда Ю. М., Крюкова И. В.* и др. // Там же. — 1990. — № 6. — С. 19—24.
3. *Крюкова И. В., Базарова Э. Н., Бирюкова М. П.* и др. // Там же. — 1989. — № 4. — С. 19—22.
4. *Kidd A., Okita N., Row V., Volpe R.* // Metabolism. — 1980. — Vol. 29. — P. 80—99.
5. *Simionescu L., Dimitriu L., Balmes E.* et al. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 24, N 4. — P. 257—270.
6. *Smith R., Hall R.* // Meth. Enzymol. — 1981. — Vol. 174. — P. 406—420.
7. *Takaichi Y., Tamai H., Honda R.* et al. // J. clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 68, N 6. — P. 1097—1100.
8. *Tamaj H., Kasagi K., Takaichi Y.* et al. // Ibid. — Vol. 69, N 1. — P. 49—53.
9. *Volpe R.* // Triangle. — 1984. — Vol. 23. — P. 95—109.

Поступила 18.09.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 615.31:546.15].03:616.441-006.5-036.21-084

И. И. Дедов, Г. А. Герасимов, Н. Ю. Свириденко, А. А. Шишкина, Н. М. Майорова, М. И. Арбузова, Б. П. Мищенко

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЙОДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности различных способов контроля за введением 100 мкг йодида калия с целью профилактики эндемического зоба. Исследование проведено в регионе с легким и умеренным дефицитом йода. Обследовано 104 ребенка 10 и 11 лет. Лица 1-й группы получали 100 мкг йода 5 раз в неделю, дети 2-й группы принимали ту же дозу препарата ежедневно, обследованные 3-й группы служили контролем. Через 3 мес в 1-й группе медиана концентрации йода повысилась с 4,9 мкг/л до нормальных значений (12,1 мкг/л), во 2-й группе содержание йода в моче также увеличилось с 5,3 до 9,9 мкг/л, но оставалось в диапазоне легкой йодной недостаточности. В контрольной группе также было отмечено увеличение содержания йода в моче до 7,8 мкг/л. Через 6 мес отмечено некоторое снижение экскреции йода с мочой во всех группах; скорее всего, такие колебания йодурии были обусловлены нерегулярностью приема препарата. Через 6 мес после отмены препарата содержание йода в моче стало ниже исходного. Частота случаев увеличения щитовидной железы через 6 мес, несмотря на колебания ренальной экскреции йода, снизилась в обеих группах примерно в 2 раза: с 13,8 до 7,1% в 1-й группе и с 23,3 до 12,5% во 2-й группе. В контрольной группе частота увеличения щитовидной железы не изме-

The aim of this study was to assess the efficacy of various methods for monitoring the intake of 100 μg potassium iodide for preventing endemic goiter. The study was carried out in a region with slight and moderate iodine deficit. A total of 104 children aged 10-11 years were examined. Group 1 children were administered 100 μg of iodine 5 times a week, group 2 had the same dose daily, and group 3 were controls. After 3 months the mean concentrations of iodine increased in group 1 from 4.9 μg/liter to normal values (12 μg/liter), in group 2 the content of iodine in the urine increased from 5.3 to 9.9 μg/liter, which means that slight iodine deficiency was still present, and in the controls urinary iodine content increased to 7.8 μg/liter. After 6 months, iodine excretion with the urine was somewhat decreased in all the groups; the most probable cause of this decrease was irregular intake of the drug. Six months after the drug was discontinued, the content of iodine in the urine was below the initial level. The incidence of thyroid enlargement decreased approximately by half in both groups treated with iodine drugs, despite the fluctuations in renal iodine excretion: from 13.8 to 7.1% in group 1 and from 23.3 to 12.5% in group 2. In the controls the incidence of thyroid enlargement did