

Т. И. Родионова, М. Ю. Ледванов

РОЛЬ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ ICAM-1 В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АУТОИММУННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Кафедра эндокринологии Саратовского медицинского университета, лаборатория иммунологии Российского научно-исследовательского противочумного института "Микроб"

Исследовали содержание sICAM-1 в сыворотке крови 156 больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ), у большей части которых (105) были клинические проявления аутоиммунной офтальмопатии (АО), с целью изучения возможности использования ее как одного из критериев доклинической диагностики и оценки эффективности терапии АО. В ходе исследования выделено 5 групп больных: 1-я (n = 27) — ДТЗ без АО; 2-я (n = 24) — 0 степень АО (без клинических проявлений); 3-я (n = 22) — I степень АО; 4-я (n = 60) — II степень АО; 5-я (n = 23) — III степень АО. Все больные находились в состоянии медикаментозного эутиреоза; лечение АО I—III степени в зависимости от тяжести проводили традиционными методами (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, лучевая терапия орбит). Были зарегистрированы достоверные изменения концентрации sICAM-1 у больных ДТЗ уже на 0 стадии АО, не имеющей явных клинических проявлений и подтвержденной лишь данными компьютерной томографии орбит, что позволяет рекомендовать данный показатель в качестве раннего маркера АО. У больных АО при ДТЗ обнаружено значительное повышение уровня sICAM-1 в сыворотке крови, зависящее от степени тяжести АО. Изменения содержания sICAM-1 коррелируют с клинической картиной заболевания (динамикой орбитального и мышечного индекса, размерами глазницы) и могут быть использованы в качестве дополнительного критерия оценки эффективности лечения АО.

sICAM-1 was measured in the sera of 156 patients with diffuse toxic goiter (DTG). The majority (105) of these patients presented with clinical signs of autoimmune ophthalmopathy (AO), and the above parameter was measured in order to assess the probability of using it as a criterion of preclinical diagnosis of AO and assessment of the efficacy of its therapy. Five groups of patients were distinguished in the course of study: 1) DTG without AO (n = 27); 2) zero stage of AO (no clinical manifestations) (n = 24); 3) stage I AO (n = 22); 4) stage II AO (n = 60); and 5) stage III AO (n = 23). All patients were in a state of drug-induced euthyrosis; AO of the first-third stages was treated traditionally (nonsteroid antiinflammatory drugs, glucocorticoids, radiotherapy of the orbits). Significant changes in sICAM-1 concentration were recorded in DTG patients as early as during the zero stage of AO without apparent clinical signs and confirmed only by computer-aided tomography of the orbits; this result recommends this parameter as an early marker of AO. Serum sICAM-1 content was notably increased in DTG patients with AO, the increase depending on the severity of AO. Changes of sICAM-1 correlated with the clinical picture of the condition (time course of the orbital and muscle index and size of the orbit) and can be used as an additional criterion for assessing the efficacy of treatment of AO.

В настоящее время офтальмопатию при заболевании щитовидной железы (ЩЖ) считают самостоятельным аутоиммунным заболеванием, чаще всего (в 90% случаев) сочетающимся с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). М. Раписсци [10] наблюдал симптомокомплекс аутоиммунной офтальмопатии (АО) у 91% больных ДТЗ. Несмотря на достаточно глубоко исследованные звенья патогенеза АО, изменения клеточного и гуморального иммунитета [4, 5, 8], морфологические процессы в тканях орбит [7, 12], существует много спорных патогенетических аспектов, имеются сложности в ранней диагностике АО и выборе критериев адекватности проводимого лечения.

В соответствии с современными представлениями важнейшим регуляторным механизмом реализации аутоиммунных воспалительных процессов (в том числе повреждения ретробульбарных тканей при АО) является экспрессия межклеточных молекул адгезии ICAM (Intercellular Adhesion Molecules). Наиболее важным лигандом ICAM является LFA-1 (антиген-1, ассоциированный с функцией лейкоцитов). LFA-1 является гликопротеином; экспрессируясь на всех типах лейкоцитов (включая Т- и В-лимфоциты,

НК-клетки, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы), он обеспечивает их гомо- и гетеротипное конъюгирование, цитотоксичность, секрецию цитокинов, пролиферацию, модулирует киллерную активность НК-клеток и усиливает презентацию антигена для В-лимфоцитов [9]. Таким образом, ICAM опосредует функционирование важнейших иммунологических механизмов. Семейство ICAM включает 3 вида функционально-гетерогенных молекул: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 [1]. Особый интерес представляет молекула ICAM-1, принимающая участие во взаимодействии лейкоцитов и эндотелиальных клеток в очаге воспаления. ICAM-1 может существовать в двух формах — мембранно-связанной и растворимой (sICAM). Последняя, как полагают, появляется в сыворотке крови в результате протеолиза и слушивания ICAM-1 с мембраны ICAM-1⁺-клеток. Количество сывороточной sICAM закономерно коррелирует с активностью клинических проявлений при заболеваниях с выраженным аутоиммунным компонентом (рассеянный склероз, миелопатии, ревматоидный артрит, системный васкулит, астма, аутоиммунный тиреоидит, ДТЗ [11, 13, 14]).

Целью настоящей работы явилось исследование sICAM-1-антигена в сыворотке крови больных АО в сочетании с ДТЗ для определения возможности использования sICAM-1 как раннего маркера АО и оценки эффективности проводимой терапии.

Материалы и методы

Наблюдали 156 пациентов с ДТЗ, из них 105 в сочетании с АО I—III степени, 51 — без клинических проявлений АО. Возраст пациентов колебался от 20 до 60 лет, из них было 113 женщин и 43 мужчины; длительность заболевания составляла от 4 мес до 3 лет. Все больные были в состоянии эутиреоза на фоне поддерживающей дозы тиреостатиков.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц.

Диагноз ДТЗ устанавливали на основании общепринятых критериев: анамнеза, клинических проявлений, оценки содержания в крови трийодтиронина, тироксина, тиреотропина методом радиоиммунологического анализа с помощью коммерческих наборов фирмы "BYK-Mallinkrodt", ультрасонографии ЩЖ, в ряде случаев — биопсии ЩЖ.

Диагноз АО верифицировали с участием офтальмолога при помощи анамнестических данных, характерных клинических офтальмологических проявлений, степень тяжести которых и динамику в процессе лечения оценивали при расчете орбитального индекса (ОИ) Крисса (1983 г.), выражающегося в баллах, компьютерной томографии (КТ) орбит на "СТ-МАХ-640" ("General Electric"). Однако ОИ позволяет выявить лишь явные формы АО, тогда как известно о существовании ранних, доклинических стадий болезни [2]. Показателем субклинических стадий считают утолщение экстраокулярных мышц, преимущественно нижней прямой, реже медиальной. В связи с этим мы провели КТ орбит у всех 156 больных ДТЗ, и у 24 из 51 больного без клинических проявлений АО обнаружено утолщение нижней прямой (47,1%), а у 16 (31,4%) из них и медиальной мышцы (0 степень АО).

Основными критериями, характеризующими патологический процесс, были избраны наиболее часто и значительно меняющиеся размеры экстраокулярных прямых мышц: верхней, нижней, медиальной и латеральной и рассчитанный на основе суммирования их размеров интегральный показатель — мышечный индекс (нормальные размеры $14,1 \pm 1,4$ мм). Измеряли также размеры глазницы от основания глазного яблока до вершины глазницы (нормальные размеры $24,1 \pm 1,2$ мм).

В соответствии с полученными данными 156 больных ДТЗ мы разделили на группы: 1-я ($n = 27$) — ДТЗ без АО; 2-я ($n = 24$) — 0 степень АО (без клинических проявлений); 3-я ($n = 22$) — I степень АО; 4-я ($n = 60$) — II степень АО; 5-я ($n = 23$) — III степень АО.

Содержание sICAM-1 в сыворотке крови определяли при помощи коммерческих наборов sICAM-1 — ELISA ("Bender Med Systems", Вена, Австрия).

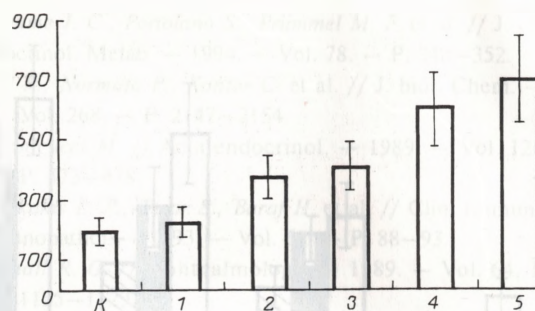


Рис. 1. Исходные значения sICAM-1 у больных ДТЗ без АО (1-я группа), в сочетании с АО 0 степени (2-я группа), с АО I степени (3-я группа), с АО II степени (4-я группа), с АО III степени (5-я группа) и в контрольной группе.

Здесь и на рис. 2: по осям ординат — уровень sICAM-1 (в нг/мл); по осям абсцисс — группы обследованных. К — контроль.

Всем больным АО I—III степени проводили иммуносупрессивное и противовоспалительное лечение в зависимости от степени тяжести: нестероидные противовоспалительные препараты по общепринятой схеме, глюкокортикоиды внутрь (начальная доза 50—60 мг с последующим медленным снижением и полной отменой), в ряде случаев в сочетании с лучевой терапией орбит.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических программ, достоверность различия средних величин определяли по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что в контрольной группе лиц значения sICAM-1 составляли в среднем 205 ± 25 нг/мл. У больных ДТЗ без АО (1-я группа) средние значения sICAM-1 статистически достоверно не отличались от контроля (рис. 1). Однако у 3 пациентов отмечались достаточно высокие значения sICAM-1, превышающие средние значения нормы (321 ± 43 нг/мл; $p < 0,05$). У больных с диагностированным ДТЗ с АО 0 степени (ранее изменение на КТ в виде утолщения нижней прямой и медиальной мышц) регистрировалось статистически достоверное увеличение содержания sICAM-1 в сыворотке крови. Значения sICAM-1, обнаруженные у больных с незначительными клиническими проявлениями АО (3-я группа), статистически значимо не отличались от зарегистрированных в предыдущей группе. В то же время средние значения sICAM-1 в данной группе несколько превышали средние цифры во 2-й группе. У пациентов с АО II и III степени наблюдались наиболее высокие значения содержания в сыворотке крови sICAM-1, они превышали контрольный уровень в 3 и 3,4 раза соответственно. Максимальные значения содержания sICAM-1, которые нам удалось зарегистрировать при проведении данных исследований, выявлены у 2 пациентов с АО III степени (987 и 1165 нг/мл).

Статистически достоверных различий в уровнях sICAM-1 в группах, распределенных по возрасту, полу и длительности течения заболевания, не выявлено.

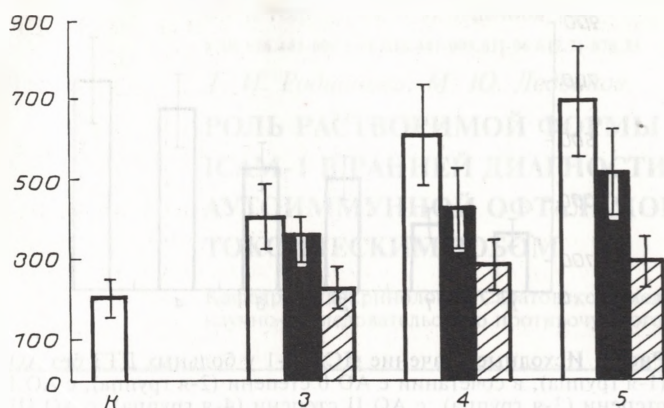


Рис. 2. Изменения содержания sICAM-1 в процессе лечения больных АО I степени (3-я группа), II степени (4-я группа), III степени (5-я группа).

Светлые столбики — без лечения, темные — через 1 мес после начала лечения, столбики с косой штриховкой — через 3 мес после начала лечения.

В дальнейшем у больных АО I—III степени проводили специальное лечение, отмечался постепенный регресс офтальмологических симптомов при оценке ОИ через 1, 3 и 6 мес и данных КТ через 6 мес (см. таблицу). В первую очередь уменьшались субъективные проявления — рези в глазах, слезотечение, светобоязнь; значительно медленнее поддавались лечению диплопия, периорбитальный отек, экзофтальм.

Различия в величинах ОИ до лечения и через 1 мес от начала лечения были статистически значимыми у больных всех 3 групп ($p < 0,05$), через 3 мес достоверное снижение ($p < 0,05$) обнаружено при II степени (4-я группа) и III степени (5-я группа); через 6 мес тенденция к улучшению, а точнее, к стабилизации достигнутых изменений сохранялась.

Наблюдалась положительная корреляция между показателями ОИ и данными КТ до лечения и через 6 мес после лечения.

Параллельно с оценкой клинических и инструментальных данных определяли уровень sICAM-1 в сыворотке крови в те же временные интервалы (рис. 2) в процессе лечения. Исследования показали, что в группе пациентов с АО I степени наблюдалась практически полная нормализация изучаемого показателя уже через 1 мес после начала терапии. У больных с более тяжелыми формами АО (II и III степени) в процессе лечения также отмечалось постепенное снижение sICAM-1 в сыворотке крови, но не

достигавшее через 3 мес лечения уровня, выявленного у здоровых лиц. Регистрировалась отчетливая корреляция между клинической картиной заболевания — величиной ОИ и снижением концентрации сывороточной sICAM-1. Коэффициент прямой корреляции составлял $0,74 \pm 0,11$ ($p < 0,05$).

В отношении механизмов повышения содержания sICAM-1 у больных АО в настоящее время существуют лишь предположения. Известно, что реализация процессов воспаления и деструкции тканей сопровождается усиленной экспрессией sICAM-1 на поверхности различных типов взаимодействующих клеток (моноклеаров, нейтрофильных лейкоцитов, фибробластов, эпителиоцитов, клеток эндотелия и др.). При АО выявляется значительное усиление экспрессии ICAM-1 in situ в пораженных ретроорбитальных тканях [3]. Продукция растворимой формы sICAM-1 часто следует за индукцией мембранно-связанной формы в очаге поражения и, как правило, продуцируется теми же клетками. Последнее позволяет использовать результаты оценки концентрации sICAM-1 для мониторинга активности патологического процесса [6].

Обнаруженное нами повышение уровня sICAM-1 у больных без видимых клинических проявлений АО (регистрируемых лишь с помощью КТ), корреляция содержания sICAM-1 с тяжестью заболевания и проводимой терапией позволяют рекомендовать определение данного показателя для мониторинга патологического процесса, эффективности терапии, а также в качестве раннего маркера развития АО.

Выводы

1. У больных АО при ДТЗ регистрируется значительное повышение уровня sICAM-1 в сыворотке крови, зависящее от степени тяжести АО.

2. Регистрация достоверных изменений концентрации sICAM-1 у больных ДТЗ уже на 0 стадии АО (еще не имеющей явных клинических офтальмологических проявлений) позволяет рекомендовать данный показатель в качестве раннего маркера начала заболевания.

3. Изменения уровня sICAM-1 коррелируют с клинической картиной заболевания (динамикой орбитального и мышечного индекса, размерами глазницы) и могут быть использованы в качестве дополнительного критерия оценки эффективности лечения АО.

Изменения выраженности офтальмологических проявлений в процессе лечения АО

Степень тяжести АО	Число больных	Показатели ОИ, баллы				Показатели КТ			
		до лечения	после начала лечения			мышечный индекс, мм		размеры глазницы, мм	
			через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	до лечения	через 6 мес лечения	до лечения	через 6 мес лечения
I (3-я группа)	22	$4,39 \pm 0,52$	$2,46 \pm 0,41^*$	$2,01 \pm 0,32$	$1,15 \pm 0,18$	$18,11 \pm 1,2$	$15,03 \pm 0,9^*$	$27,3 \pm 1,2$	$25,2 \pm 0,9$
II (4-я группа)	60	$7,81 \pm 0,26$	$4,87 \pm 0,31^*$	$3,02 \pm 0,36^{**}$	$2,89 \pm 0,16$	$25,71 \pm 1,3$	$16,82 \pm 1,2^*$	$30,6 \pm 1,5$	$27,1 \pm 1,0$
III (5-я группа)	23	$11,46 \pm 0,47$	$9,05 \pm 0,42^*$	$6,02 \pm 0,71^{**}$	$4,82 \pm 0,32$	$30,18 \pm 1,4$	$21,01 \pm 1,4^*$	$33,4 \pm 1,2$	$29,2 \pm 1,1$

Примечание. Звездочки — $p < 0,05$: одна — с показателем до лечения; две — с ОИ через 1 мес после начала лечения; три — с ОИ через 3 мес после начала лечения.

1. Anichini A., Mortarini R., Alberti S. et al. // Int. J. Cancer. — 1993. — Vol. 38. — P. 485–489.
2. Enzmann D. R., Donaldson S. D., Kriss J. P. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1979. — Vol. 3, N 6. — P. 815–819.
3. Heufelder A. E., Bahn R. S. // Exp. clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 100. — P. 62–67.
4. Heufelder A. E., Bahn R. S. // Clin. exp. Immunol. — 1993. — Vol. 91. — P. 381–389.
5. Heufelder A. E. // Thyroid. — 1995. — P. 331–340.
6. Heufelder A. E. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 532–541.
7. Hodes B. I., Schoch D. E. // Trans. Amer. Ophthalmol. Soc. — 1979. — Vol. 77. — P. 886–893.
8. Jaume J. C., Portolano S., Prummel M. F. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 348–352.
9. Li R., Normato P., Kantor C. et al. // J. biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 2147–2154.
10. Panicucci M. // Acta endocrinol. — 1989. — Vol. 120, N 4. — P. 473–478.
11. Sfrikakis P. P., Tesar S., Baraf H. et al. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1993. — Vol. 68. — P. 88–93.
12. Small R. G. // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 64, N 4. — P. 1125–1129.
13. Tsukada N., Miyagi K., Matsuda M., Yanagisawa N. // Ann. Neurol. — 1993. — Vol. 33. — P. 646–652.
14. Zohrens G., Ambrust T., Pirzer U. et al. // Hepatology. — 1993. — Vol. 18. — P. 798–803.

Поступила 18.09.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.441:615.835.14.03]-078.33

А. В. Королева, А. Л. Давыдов, М. Ю. Дмитриева

ВЛИЯНИЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА УРОВЕНЬ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ И ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ У ЛИЦ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра внутренних болезней № 3 (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов) ММСИ им. Н. А. Семашко

Приведены результаты оценки уровня органонеспецифических и органоспецифических антител и их динамика под влиянием нормобарической интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) у 25 практически здоровых и 34 лиц с патологией щитовидной железы в состоянии эутиреоза. Всем обследуемым проводили гипоксическую пробу до и после курса ИГТ (ИГТ — в индивидуальных режимах периодического дыхания гипоксической газовой смесью и атмосферным воздухом). У лиц с заболеваниями щитовидной железы исходно титры антител к различным органам и тканям выше, чем у практически здоровых. При адаптации к нормобарической гипоксии у всех пациентов улучшалась переносимость гипоксического воздействия, о чем свидетельствуют показатели гемодинамики. Состояние эутиреоза не изменилось. Наблюдалось достоверное снижение титров антител после ИГТ как при патологии щитовидной железы, так и у практически здоровых лиц. ИГТ оказывает положительное влияние на систему гуморального иммунитета. ИГТ может быть рекомендована пациентам с патологией щитовидной железы в комплексе с другими методами лечения.

Time course of organ-nonspecific and organ-specific antibodies during normobaric interval hypoxic training (IHT) is followed up in 25 normal subjects and 34 patients with thyroid diseases in a state of euthyrosis. Hypoxic test was carried out in all examinees before and after IHT. IHT was performed in individual regimens of inhalations of hypoxic gas mixture and ambient air alternatively. The initial titers of antibodies to different organs and tissues were higher in the patients than in normal subjects. According to hemodynamic parameters, the tolerance of hypoxia improved after adaptation of patients to normobaric hypoxia. The euthyrosis status did not change. Antibody titers significantly decreased after IHT both in the patients and normal subjects. IHT had a positive effect on the humoral immunity. IHT is recommended for patients with thyroid diseases to be used in complex with other methods of treatment.

Исследования последних лет доказывают особую роль нарушений системы иммунитета в патогенезе многих заболеваний. По мнению ряда авторов, эндокринные органы предрасположены к развитию в них аутоиммунных процессов [1, 14]. Особенно много работ посвящено заболеваниям щитовидной железы. Патологический процесс в щитовидной железе, как известно, часто сопровождается другой аутоиммунной патологией [8, 10, 14]. Развитие иммунного процесса можно охарактеризовать по уровню органонеспецифических и органоспецифических антител к различным органам и тканям в плазме [6]. Традиционная терапия не всегда эффективна в нормализации иммунно-

го звена патогенеза при заболеваниях щитовидной железы [12].

Как показали многочисленные исследования, интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) оказывает положительное влияние на функциональное состояние различных органов и систем организма, повышает неспецифическую резистентность организма [2, 5]. При патологии сердечно-сосудистой системы отмечены уменьшение тяжести и урежение приступов стенокардии, нормализация пульса и артериального давления, при хронических заболеваниях легких — увеличение объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания, уменьшение обструктивных и