

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© В. В. ФАДЕЕВ, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО, 2004

УДК 616.441-092:546.151-07

В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДОЗЫ ЙОДА И НОСИТЕЛЬСТВО АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

В проспективном открытом рандомизированном исследовании изучали влияние физиологических доз йода на структуру и функцию щитовидной железы (ЩЖ) у лиц — носителей антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). В исследование исходно были включены 44 женщины без нарушения функции ЩЖ и уровнем АТ-ТПО более 100 мЕд/л. Все пациентки с помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на 2 группы: пациентки основной группы (исходно $n = 22$) на протяжении 6 мес получали йодид калия в дозе 100 мкг ежедневно, женщины контрольной группы (исходно $n = 22$) на протяжении исследования не получали никакой терапии или плацебо. Из исследования были исключены 3 пациентки (все из основной группы) вследствие несоблюдения приема препарата. Через 6 мес у 2 пациенток был диагностирован первичный гипотиреоз: у одной пациентки из основной группы — субклинический с повышением уровня ТТГ до 7,2 мЕд/л, у другой пациентки из контрольной группы, которая не получала йодид калия — явный (ТТГ 67 мЕд/л). При оценке динамики уровня ТТГ и объема ЩЖ на протяжении исследования различий в основной и контрольной группах, а также между основной и контрольными группами к концу исследования не выявлено. В группе пациенток с исходно увеличенным объемом ЩЖ ($n = 8$) на фоне приема йодида калия было выявлено статистически значимое уменьшение объема ЩЖ. Сделан вывод о том, что физиологические дозы йода не оказывают существенного влияния на функцию и объем ЩЖ у лиц — носителей АТ-ТПО.

Ключевые слова: антитела к щитовидной железе, аутоиммунный тиреоидит, зоб, йодный дефицит.

This prospective open randomized study explored the effects of the physiological doses of iodine on the structure and function of the thyroid in persons who were carriers of thyroid peroxidase antibodies (TPOAb). The study included 44 females with normal thyroid function and levels of TPOAb of more than 100 mU/l. By employing open block randomization using a random number tables, the patients were divided into 2 groups: 1) 22 females who received potassium iodide in a daily dose of 100 µg for 6 months (a study group) and 2) 22 patients who did not take any therapy or placebo throughout the study (a control group). Three patients (they all from the study group) were excluded from the study due to their incomppliance. Following 6 months, two patients were diagnosed as having primary hypothyroidism: 1 patient from the study group had subclinical hypothyroidism with an increase in the level of TSH up to 7.2 mU/l; the other patient from the control group had obvious hypothyroidism (TSH, 67 mU/l). Evaluation of the time course of changes in the level of TSH and the volume of the thyroid revealed no difference between the study and control groups throughout and by the end of the study. A statistically significant decrease in the volume of the thyroid was found in a group of patients with the initially enlarged thyroid treated with potassium iodide. It is concluded that the physiological doses of iodine do not produce any substantial effect on the function and volume of the thyroid in ATOAb carriers.

Key words: thyroid antibodies, autoimmune thyroiditis, goiter, iodine deficiency.

Проблема влияния йода на развитие и прогрессирование аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) обсуждается достаточно давно как в зарубежной [2—20], так и в отечественной литературе [1]. Тем не менее она не теряет свою актуальность с позиции как фундаментальной эндокринологии, изучающей патогенез аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и болезни Грейвса (БГ), так и клинической практики, которая ставит перед врачами и исследователями проблему выбора тактики лечения эутиреоидного зоба. С одной стороны, широко распространено мнение о том, что физиологические дозы йода (до 1000 мкг) не способны инициировать или ухудшить прогноз при аутоиммунных тиреопатиях, с другой — ряд эпидемиологических, экспериментальных и клинических работ [2, 3, 12, 14] свидетельствует об обратном. Сразу следует оговориться, что эти работы существенно различаются и в них используются разные дозировки препаратов йода.

Распространенность различных форм эутиреоидного зоба в регионах йодного дефицита, к кото-

рым относится большая часть территорий России, достаточно высока. Многие исследования и клиническая практика свидетельствуют о том, что уровень антител к ЩЖ очень часто оказывается повышенным и при банальном йоддефицитном зобе. Является ли наличие антител к ЩЖ основанием для отказа от использования терапии препаратами йода в йоддефицитных регионах? Этот вопрос до настоящего времени остается предметом дискуссий: существуют как данные, свидетельствующие о том, что терапия зоба препаратами йода в ряде случаев сама по себе может инициировать появление антител к ЩЖ [3, 9, 15], так и данные о том, что этот феномен не имеет существенного клинического значения [5, 15, 19]. Ряд авторитетных исследователей приводят серьезные аргументы о том, что носительство антител к ЩЖ, как и распространенность зоба, выше в йоддефицитных регионах [4, 6]. Целью нашей работы явилось изучение влияния физиологических доз йода на функцию ЩЖ у лиц — носителей антител к ЩЖ.

Таблица 1

Общая характеристика пациенток на момент включения в исследование (Ме [25; 75])

Группа обследованных	Число обследованных	Возраст, годы	ТТГ, мМЕ/л	Объем ЩЖ, мл	Объем ЩЖ ≥ 18 мл (n)	АТ-ТПО, мЕд/л
Основная	19	42 [29;46,5]	1,97 [1,47; 2,3]	15 [11,1; 19,8]	8	212,5 [185; 797]
Контрольная	22	41 [29,3; 48]	2,1 [1,5; 2,1]	14,1 [12,1; 19,0]	7	197,8 [161; 605]

Материалы и методы

Пациенты и процедура рандомизации. В исследование исходно были включены 44 женщины в соответствии со следующими критериями: возраст до 60 лет, эутиреоз (нормальный уровень ТТГ), уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) более 100 мЕд/л. Критериями исключения из исследования явились указания на нарушение функции ЩЖ в прошлом; прием препаратов гормонов ЩЖ или йода; пальпируемые и/или превышающие 1 см в диаметре узловые образования ЩЖ; объем ЩЖ более 30 мл; беременность менее чем 1 год назад; тяжелая сопутствующая патология (ИБС, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия); прием препаратов, которые потенциально могут отразиться на функции ЩЖ или исказить результаты гормонального исследования (включая препараты эстрогенов). Все пациентки с помощью открытой (без "ослепления" для исследователя) блочковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на 2 группы: пациентки основной группы (исходно $n = 22$) на протяжении 6 мес получали йодид калия в дозе 100 мкг ежедневно в виде таблетированных препаратов йодид 100 ("Мерк КГаА") или калия йодид 200 ("Берлин-Хеми, Группа Менарини"), пациентки контрольной группы (исходно $n = 22$) на протяжении исследования не получали никакой терапии или placebo.

Исследование подразумевало определение уровня ТТГ и объема ЩЖ в начале исследования и через 6 мес. Из исследования выбыли 3 пациентки (все из основной группы) вследствие несоблюдения приема препарата. Таким образом, окончательному анализу были подвергнуты данные о 41 пациентке (19 — из основной, 22 — из контрольной группы). Общая характеристика обследованных пациенток представлена в табл. 1. Процедуру исследования составляли в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотра 1983 г.

Лабораторные и инструментальные методы. Уровень ТТГ оценивали иммунометрическим методом коммерческими наборами "Immulite" (норма 0,4—4 мЕд/л), уровень свободного тироксина (fT_4)

— твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма 11,5—23,2 пмоль/л), уровень АТ-ТПО — твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма < 35 мЕд/л). Диагноз манифестного гипотиреоза ставили при обнаружении повышенного уровня ТТГ и сниженного уровня fT_4 , субклинического гипотиреоза — при обнаружении повышенного уровня ТТГ и нормального уровня fT_4 .

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили с помощью аппарата "Toshiba" с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981). УЗИ проводил один и тот же специалист.

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета STATISTICA 5.5 (Stat-Soft, 1999) и BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998) с использованием тестов Манна—Уитни (показатель T) и Уилкоксона (показатель W). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Ме [25; 75] (медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Необходимый объем выборки рассчитывали исходя из следующих данных: уровень значимости различий (α) — 0,05; численность групп — 2; чувствительность критериев — 0,8; стандартные отклонения по выборке для уровня объема ЩЖ — 5,8 мл, для уровня ТТГ — 1,9 мЕд/л; клинически значимая динамика объема ЩЖ — 5 мл, уровня ТТГ — 1,5 мЕд/л. Расчетный объем выборки при заданных показателях составил 20—26 человек.

Результаты

Динамика функции ЩЖ. Через 6 мес после первичного обследования у 2 пациенток был диагностирован первичный гипотиреоз: у одной пациентки из основной группы — субклинический с повышением уровня ТТГ до 7,2 мЕд/л, у другой пациентки из контрольной группы, которая не получала йодид калия, — явный (ТТГ 67 мЕд/л). В обоих случаях речь шла о стойком первичном гипотиреозе, поскольку попытка отмены заместительной те-

Таблица 2

Динамика функции и объема ЩЖ в основной и контрольной группах на протяжении исследования (2 пациентки исключены из анализа в связи с развитием гипотиреоза)

Группа обследованных	Число обследованных	ТТГ, мМЕ/л (Ме [25; 75])		Объем ЩЖ, мл (Ме [25; 75])	
		исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Основная	18	1,9 [1,4; 2,6]	2,3 [1,4; 2,7]	15,5 [11,2; 20,4]	14,5 [13,0; 17,8]
Контрольная	21	1,9 [1,4; 2,5]	1,6 [1,0; 2,2]	14,2 [13,0; 19,4]	14,1 [13,0; 17,0]

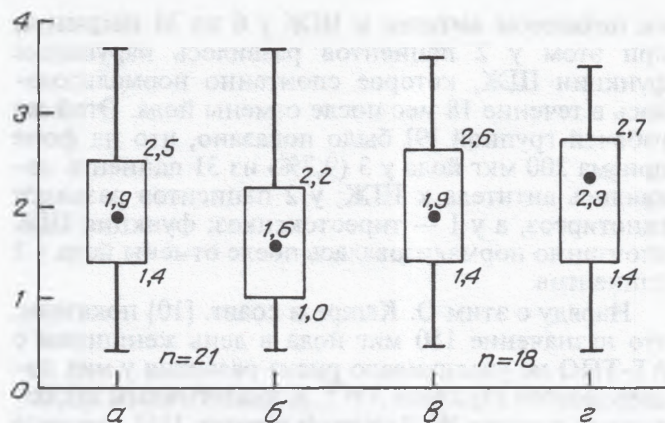


Рис. 1. Уровень ТТГ (в мЕд/л) в основной и контрольной группах в начале и конце исследования.

Здесь и на рис. 2, 3 данные представлены в виде Me [25; 75] (минимальное и максимальное значения).

Здесь и на рис. 2: а — контрольная группа в начале исследования; б — контрольная группа в конце исследования; в — основная группа в начале исследования; г — основная группа в конце исследования.

рапии левотироксином через полгода после постановки диагноза привела к повторному повышению уровня ТТГ выше нормы. Указанные пациентки были исключены из дальнейшего анализа динамики структуры и функции ЩЖ (табл. 2).

При оценке динамики уровня ТТГ на протяжении исследования статистически значимых различий в основной и контрольной группах, а также между основной и контрольной группами к концу исследования не выявлено (рис. 1). Аналогичным образом статистически значимой динамики уровня ТТГ не произошло и при отдельном рассмотрении пациенток из основной и контрольной групп, у которых исходно имело место увеличение объема ЩЖ (табл. 3).

Динамика объема ЩЖ. При изучении динамики объема ЩЖ в основной и контрольной группах на протяжении исследования статистически значимых различий не выявлено. Аналогичным образом к концу исследования объем ЩЖ в основной и контрольной группах не различался (рис. 2). При отдельном рассмотрении пациенток, у которых исходно обнаруживался зоб, выяснилось, что в группе, которая на протяжении исследования получала йодид калия ($n = 8$), произошло статистически значимое уменьшение объема ЩЖ ($W = 28$; $p = 0,049$), чего не было выявлено в контрольной группе (см. табл. 3, рис. 3). Тем не менее различий между объемом ЩЖ в контрольной и основной группах к концу исследования не выявлено ($T = 47,5$; $p > 0,05$), что существенно снижает значимость выявленной закономерности.

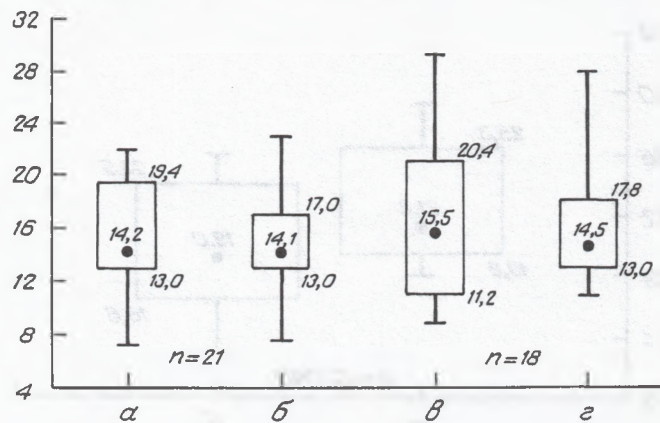


Рис. 2. Объем ЩЖ (в мл) в основной и контрольной группах в начале и конце исследования.

Обсуждение

На сегодняшний день можно констатировать, что данные большинства работ (эпидемиологических, экспериментальных и клинических), посвященных обсуждаемой теме, находятся в очевидном противоречии друг с другом. Проблема о взаимосвязи потребления йода и распространенности аутоиммунных тиреопатий берет свое начало из результатов ряда эпидемиологических исследований. Так, по данным гистологического исследования ткани ЩЖ, удаленной во время операций по поводу зоба в клинике Мэйо, распространенность АИТ с 1930 по 1959 г. на фоне повышения потребления йода в популяции увеличилась от 0,1 до 13% [12]. Аналогичным образом на рост заболеваемости АИТ на фоне увеличения потребления йода в популяции указывают работы из Швейцарии [14] и Австрии [8].

С другой стороны, многие работы не выявили какой-либо взаимосвязи между увеличением распространенности АИТ и потреблением йода. Так, R. Vollenweider и соавт. [19] в аутопсийном исследовании случайной выборки в Швейцарии обнаружили лимфоидные инфильтраты в ЩЖ в 20—30% всех случаев, при этом не выявили какой-либо динамики этих показателей с 1954 по 1979 г., несмотря на то что за это время потребление йода значительно увеличилось. По данным еще одного аутопсийного исследования, распространенность АИТ в Исландии, где потребление йода достаточно высоко и достигает 500—1500 мкг в день, лишь немногим превосходило аналогичный показатель в Северо-Восточной Шотландии со значительно меньшим потреблением йода в популяции [4]. Повышения

Таблица 3

Динамика функции и объема ЩЖ в основной и контрольной группах у лиц с исходно увеличенным объемом ЩЖ (≥ 18 мл)

Группа обследованных	Число обследованных	ТТГ, мМЕ/л (Me [25; 75])		Объем ЩЖ, мл (Me [25; 75])	
		исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Основная	8	1,47 [1,2; 1,8]	2,0 [1,4; 2,7]	21,3 [19,8; 25,3]*	19 [16,6; 23,5]*
Контрольная	7	1,43 [0,99; 2,1]	1,54 [1,2; 2,15]	20,5 [19,7; 21]	17 [16; 19,3]

Примечание. * — $W = 28$; $p = 0,049$.

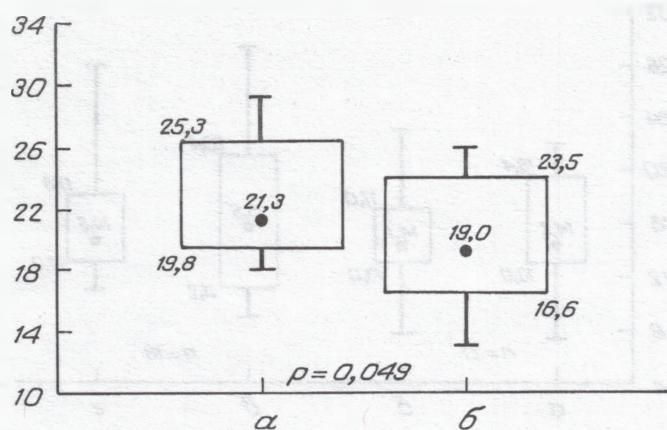


Рис. 3. Объем ЩЖ (в мл) в основной группе (получавшей 100 мкг йодида калия в течение 6 мес; $n = 8$) у лиц с исходно увеличенным объемом ЩЖ (≥ 18 мл).

а — исходный объем ЩЖ; б — объем ЩЖ через 6 мес приема 100 мкг йодида калия.

распространенности АИТ не отмечено на фоне введения массовой йодной профилактики в Тасмании [15]. W. Tunbridge [18] не нашел оснований для вывода о том, что увеличение потребления йода в Великобритании привело к увеличению заболеваемости БГ. G. Fenzi и соавт. [6] показали, что в йоддефицитных регионах носительство антител встречается чаще, чем в регионах с достаточным йодным обеспечением. В связи с этим было высказано мнение о том, что развивающееся на фоне йодного дефицита повышение уровня обмена в ЩЖ и пролиферативной активности тироцитов играет определенную роль в усилении экспрессии тиреоидных антигенов. Аналогичным образом в крупном популяционном исследовании, выполненном группой P. Laurberg и соавт. [11], в котором сравнивали распространенность носительства антител к ЩЖ, было показано, что она значительно выше среди пожилого населения Ютландии (Дания), где медиана йодурии составляет 38 мкг/л, по сравнению с Исландией (медиана йодурии 150 мкг/л).

Не менее противоречивы данные экспериментальных исследований, изучавших эту проблему. Так, в экспериментах на животных было показано, что у линий животных с предрасположенностью к АИТ (крысы, цыплята) введение мегадоз йода приводило к манифестации заболевания, чего не удавалось показать у обычных животных [1, 2]. Сложно судить, насколько правомерно экстраполировать полностью эти данные на патологию у человека, тем не менее следует заметить, что в указанных экспериментальных работах йод назначали в дозах, многократно превышающих физиологические. В противоположность этим данным P. Moij и соавт. [13] показали, что йодный дефицит усиливает аутоиммунную реактивность ЩЖ, что у предрасположенных к АИТ крыс линии BB/WOR может привести к манифестации заболевания.

Наиболее противоречивы данные клинических исследований. Группой D. Koutras [3] было показано, что доля пациентов, у которых на фоне лечения зоба препаратами йода появляются антитела к ЩЖ, может достигать 27%. C. Stover и соавт. [17] через 6 мес терапии 500 мкг йода в день обнаружили

ли появление антител к ЩЖ у 6 из 31 пациента, при этом у 2 пациентов развилось нарушение функции ЩЖ, которое спонтанно нормализовалось в течение 18 мес после отмены йода. Этой же рабочей группой [9] было показано, что на фоне приема 200 мкг йода у 3 (9,7%) из 31 пациента появились антитела к ЩЖ; у 2 пациентов развился гипотиреоз, а у 1 — тиреотоксикоз; функция ЩЖ спонтанно нормализовалась после отмены йода у 2 пациентов.

Наряду с этим O. Kämpe и соавт. [10] показали, что назначение 150 мкг йода в день женщинам с АТ-ТПО не увеличивало риска развития у них послеродового варианта АИТ. К аналогичным заключениям пришли W. Reinhardt и соавт. [16], которые назначали женщинам в послеродовом периоде 50 и 200 мкг йода. В исследовании M. Wilders-Truschning и соавт. [20] не обнаружили появления антител у пациентов, длительно получавших 200 мкг йода в день. Этому не обнаружили и J. Feldkamp и соавт. [5], которые назначали пожилым пациентам 300 мкг йода в день.

Еще более интересны данные о том, что физиологические дозы йода не оказывают существенного влияния на функцию ЩЖ при уже имеющемся носительстве антител. Так, C. Neckmann и соавт. [7] на протяжении 55 мес наблюдали 2 группы пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО; 44 пациента получали на протяжении этого срока 100—200 мкг йода в день, а 47 пациентов не получали ничего. На протяжении исследования гипотиреоз развился у 11,4% пациентов из 1-й группы и у 14,9% пациентов из 2-й.

Приведенные данные позволяют сделать заключение о том, что уровень потребления йода может влиять на структуру тиреоидной патологии и течение аутоиммунных тиреопатий, когда речь идет о его фармакологических дозах у лиц, имеющих наследственную предрасположенность к этим заболеваниям.

Результаты, полученные в нашей работе, наиболее вероятно свидетельствуют о том, что физиологические дозы йода не оказывают существенного влияния на развитие и прогрессирование АИТ у лиц — носителей АТ-ТПО: полугодовой прием 100 мкг йода не привел к значимому изменению функции и объема ЩЖ. Гипотиреоз развился у 2 пациентов, при этом явный гипотиреоз со значительным повышением уровня ТТГ — у 1 больной из контрольной группы. Очевидным, заложенным в само построение проведенной нами работы недостатком является отсутствие плацебо-контроля и "ослепления" для исследования. Предметом дальнейших исследований, вероятно, должно стать исследование эффективности и безопасности физиологических доз йода прицельно в группе носителей АТ-ТПО с увеличенным объемом ЩЖ, что могло бы сформулировать клинические рекомендации по лечению зоба в этой группе пациентов.

Выводы

1. Физиологические дозы йода не оказывают существенного влияния на функцию и объем ЩЖ у лиц — носителей АТ-ТПО.

2. Носительство АТ-ТПО не следует рассматривать как противопоказание к профилактическому назначению физиологических доз йода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Петунина Н. А. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 3. — С. 52—54.
2. Allen E. M., Appel M. C., Braverman L. E. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118. — P. 1977—1981.
3. Boukis M. A., Koutras D. A., Souvatzoglou A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 859—862.
4. Burgi H., Baumgartner H., Steiger G. // Schweiz. Med. Wschr. — 1982. — Bd 112. — S. 2—7.
5. Feldkamp J., Seppel T., Mühlmeier M. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 1996. — Bd 121. — S. 1587—1591.
6. Fenzi G. F., Giani C., Ceccarelli P. et al. // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 9. — P. 161—164.
7. Heckmann C., John M., Rudorff K.-H. // Iod und Schilddrüse / Hrsg. C. Reiners, B. Weinheimer. — Berlin; New York, 1998. — S. 374—377.
8. Hofstadter F., Aigner F., Zechman W. // Wien. Klin. Wschr. — 1978. — Bd 90. — S. 258—262.
9. Kahaly G. J., Dieners H. P., Beyer J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4049—4053.

10. Kampe O., Janson R., Karlsson A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1014—1018.
11. Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 765—769.
12. McConahey W. M., Keating F. R., Beahrs O. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1962. — Vol. 22. — P. 542—544.
13. Moij P., de Wit H. J., Bloor A. M. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 1197—1204.
14. Oechsli E., Hedinger C. // Schweiz. Med. Wschr. — 1985. — Bd 115. — S. 1182—1191.
15. Pickardt C. R., Wächter W., Gutekunst R. et al. // International Workshop on Iodine and Thyroid Autoimmunity. — Holzhausen, 1988.
16. Reinhardt W., Kohl S., Hollmann D. et al. // Eur. J. Med. Res. — 1998. — Vol. 3. — P. 203—210.
17. Stover C., Kahaly G. // Schilddrüse 1991 / Hrsg. H. D. Röher, B. Weinheimer. — Berlin; New York, 1992. — S. 94—95.
18. Tunbridge W. // Autoimmunity in Thyroid Disorders / Eds H. Schatz, D. Doniach. — Stuttgart; New York, 1984. — P. 241—244.
19. Vollenweider R., Stolkin I., Hedinger C. // Schweiz. Med. Wschr. — 1982. — Bd 112. — S. 482—488.
20. Wilders-Truschnig M. M., Warnkroff H., Leb G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 281—286.

Поступила 08.01.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-092:612.017.1]-076.5-078.33

С. И. Крайнова, И. В. Крюкова, Н. А. Мкртумова, Н. Е. Кушлинский, С. С. Антонова, П. В. Юшков, В. И. Кандрор

КОМПЛЕМЕНТНЕЗАВИСИМАЯ АНТИТИРЕОИДНАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ СЫВОРОТОК БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ¹

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

На первичной культуре тироцитов, изолированных из околоузловой ткани эутиреоидного узлового зоба, показано, что сыворотки больных с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса обладают комплементнезависимой цитотоксичностью. Этот эффект выявлен примерно в 40% сывороток больных, находившихся на разных стадиях медикаментозной компенсации аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. На первичной культуре кожных фибробластов человека цитотоксический эффект сывороток не проявлялся. Частота выявления комплементнезависимой цитотоксичности в сыворотках больных с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса совпала с частотой обнаружения повышенных уровней растворимого лиганда FAS-рецептора в соответствующих сыворотках. Тироциты, изолированные из щитовидной железы при болезни Грейвса, оказались резистентными к действию 60% цитотоксических сывороток. Эту резистентность можно связать с найденной в специальных исследованиях сниженной экспрессией FAS-рецептора на таких клетках.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, комплементнезависимая антитиреоидная цитотоксичность сывороток, FAS-FASL-взаимодействие.

The primary cultures of thyrocytes isolated from the paranodal tissue of euthyroid nodal goiter indicated that the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease had complement-independent cytotoxicity. This effect was found in about 40% of the sera from patients at different stages of drug compensation of autoimmune thyroid diseases. The cytotoxic effect of the sera was not shown in the primary cultures of human skin fibroblasts. The detection rate of complement-independent cytotoxicity in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease coincided with that of elevated levels of soluble FAS-receptor ligand in the respective sera. Thyrocytes isolated from patients with Graves' disease turned out to be resistant to the action of 60% of the cytotoxic sera. This resistance may be associated with the lowered FAS-receptor expression on these cells, which has been revealed in special studies.

Key words: autoimmune thyroid diseases, complement-independent antithyroid serum cytotoxicity, FAS-FASL interaction.

Ранее было показано, что около 80% сывороток больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АИЗЩЖ) — диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и хроническим лимфоцитарным тиреоидитом (ХЛТ) — обладают способностью индуцировать *in vitro* гибель "нормальных" тироцитов

(изолированных из околоузловой ткани щитовидной железы больных с эутиреоидным узловым зобом) [3—5]. Поскольку сыворотки больных почти в 90% случаев содержали комплементфиксирующие антитела к микросомальному тиреоидному антигену (тиреоидной пероксидазе — ТПО) [3], а к сывороткам предварительно добавляли комплемент, мы отнесли их эффект на счет антителозависимой комплементопосредованной цитотоксичности (АЗКОЦ). При дальнейшем анализе полученных

¹Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 02-04-48294).