

ских) стадиях ДН и могут использоваться в их диагностике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пауль Г. А., Рысова Т. В. // Клини. лаб. диагн. — 1995. — № 2. — С. 13—14.
2. Cadaval R., Kohlman O., Michelacci Y. // Glycobiology. — 2000. — Vol. 10, N 2. — P. 185—192.
3. Deckert T., Feltd-Rasmussen B., Kofoed-Enevolsen A. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 3. — P. 219—226.
4. Gambaro G., Cicerello E., Mastrosimone S. et al. // Metabolism. — 1989. — Vol. 38, N 5. — P. 419—420.
5. Hadad S. J., Michelacci Y. M., Schor N. // Biochim. Biophys. Acta. — 1996. — Vol. 21, N 1. — P. 18—28.
6. Jadresic L. P., Filler G., Barratt T. M. // Kidney Int. — 1991. — Vol. 40, N 2. — P. 280—284.
7. Jensen T. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — Suppl. 2. — P. S98—S100.
8. Kahaly G., Hansen C., Otto E. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 105, N 3. — P. 145—151.
9. Karasawa R., Nishi S., Suzuki Y. et al. // Nephron. — 1997. — Vol. 76, N 1. — P. 62—71.
10. McAuliffe A. V., Fisher E. J., McLennan S. V. et al. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13, N 8. — P. 758—763.
11. Mogensen C. E. // Medicographia. — 1997. — Vol. 19, N 2. — P. 103—107.
12. Osterby R. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, N 9. — P. 803—812.
13. Stefanidis I., Heintz B., Stocker G. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7, N 12. — P. 2670—2676.
14. Tencer J., Torffvit O., Bjornsson S. et al. // Clin. Nephrol. — 1997. — Vol. 48, N 4. — P. 212—219.
15. Torffvit O., Rippe B. // Nephron. — 1999. — Vol. 83, N 4. — P. 301—307.
16. van den Born J., van Kraats A. A., Bakker M. A. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 10. — P. 1169—1175.
17. van der Pijl J. W., Daha M. R., van den Born J. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 41, N 7. — P. 791—798.
18. Vernier R. L., Steffes M. W., Sisson-Ross S., Mauer S. M. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 41, N 4. — P. 1070—1080.
19. Yokoyama H., Hoyer P. E., Hansen P. M. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 11. — P. 1875—1880.
20. Yokoyama H., Sato K., Okudaira M. et al. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 56, N 2. — P. 650—658.

Поступила 28.11.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 617.7+616.441-006.5-06:616.441-008.61]-078.33

Г. А. Герасимов, Н. А. Петунина, Т. Л. Павлова, Л. В. Трухина

РОЛЬ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА И ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) ФППО ММА им. И. М. Сеченова, Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Отдел офтальмоонкологии (зав. — проф. А. Ф. Бровкина) Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Научный центр "ЭФИС", ВНИИФК

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) и эндокринная офтальмопатия (ЭОП) являются аутоиммунными заболеваниями, чрезвычайно близкими по патогенезу. Наличие у больных с тиреотоксикозом ЭОП может служить клиническим маркером аутоиммунного генеза тиреотоксикоза. По данным разных авторов ДТЗ сочетается с ЭОП в 5—20% случаев [1, 9]. В то же время с помощью дополнительных визуализирующих методов (УЗИ орбит, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) изменения в мягких тканях орбиты выявляются практически у 90% больных с ДТЗ [9]. Эти данные диктуют необходимость проводить многочисленные исследования по установлению механизма взаимосвязи этих двух заболеваний.

Наше исследование также посвящено этой актуальной проблеме и имеет целью изучить роль антител к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ) в диагностике и прогнозе ДТЗ и ЭОП.

ЭОП — аутоиммунное заболевание, проявляющееся патологическими изменениями в мягких тканях орбиты с вторичным вовлечением глаза, характеризующееся в разной степени выраженным экзофтальмом и ограничением подвижности глазных яблок; возможны изменения роговицы, диска зрительного нерва, нередко возникает внутриглазная гипертензия [2]. ЭОП диагностируют как при ДТЗ, так и при аутоиммунном тиреоидите, а также у пациентов без признаков заболеваний щитовидной железы (в зарубежной литературе эта форма обозначается как эутиреоидная болезнь Грейвса) [11].

Несмотря на то что аутоиммунная природа ЭОП доказана, не существует единого мнения относительно антигена, играющего ключевую роль в патогенезе этого заболевания. При ЭОП выявляются антитела к мембранам глазодвигательных мышц (с мол. массой 35 и 64 кД; антитела, стимулирующие рост миобластов) [8, 12], а также антитела к антигенам орбитальной клетчатки и эндотелия сосудов (теплошоковые протеины 72 кД, HLA-DR-антигены, межклеточные молекулы адгезии ICAM-1, молекулы сосудистой адгезии лимфоцитов, молекулы эндотелиальной адгезии лимфоцитов. Однако ключевым антигеном в патогенезе ЭОП большинство исследователей считают рецептор ТТГ и вырабатываемые к нему антитела [3, 4, 11]. Тиреоидстимулирующие антитела, связываясь с рецептором ТТГ на тироцитах, запускают иммунные реакции, в исходе которых лежат клинические проявления ДТЗ. Поскольку в 90% случаев при ДТЗ имеет место клинически выраженная или субклиническая ЭОП [9], проводились многочисленные исследования взаимосвязи этих двух заболеваний. У больных с ДТЗ и ЭОП отмечается высокий титр антител к рецептору ТТГ, который снижается на фоне тиреостатической терапии [4, 6].

В фибробластах орбиты при ЭОП обнаружена РНК, кодирующая внеклеточную часть рецептора ТТГ. Считается, что ген-кандидат расположен в области теломеры около гена, кодирующего рецептор ТТГ на 14q-хромосоме [4]. Авторы описывают точечную мутацию, в результате которой происхо-

дит изменение структуры внеклеточного участка рецептора ТТГ. При ЭОП также выявлены транскрипты рецептора ТТГ в жировой ткани орбиты, в то время как в норме в ретробульбарной клетчатке они встречаются в следовых количествах. Рецептор ТТГ экспрессируется преимущественно на преадипоцитах (субпопуляция фибробластов, способных дифференцироваться в адипоциты *in vitro*) [4].

Ряд авторов отмечают статистически достоверную корреляцию между уровнем антител к рецептору ТТГ в крови и толщиной глазодвигательных мышц, причем толщина мышц уменьшается при снижении уровня антител на фоне лечения [5].

Доказано существование антител к рецептору ТТГ, которые не относятся ни к тиреостимулирующим, ни к ингибирующим иммуноглобулинам [7].

Каким же образом антитела участвуют в патогенезе ЭОП? Возможно, Т-лимфоциты "узнают" антитела, связанные с рецептором ТТГ, что запускает иммунные реакции [11].

Материалы и методы

Под наблюдением находился 31 больной. Мы исследовали уровень общих антител к рецептору ТТГ с использованием радиолигандного метода (CIS-international, France) у 9 больных с ЭОП на фоне ДТЗ до и после оперативного лечения заболевания, у 15 больных с эутиреозом и ЭОП, а также у 7 больных с ДТЗ без ЭОП. Средний возраст больных составил $41 \pm 11,3$ года. ЭОП была диагностирована при комплексном офтальмологическом обследовании, включавшем в себя УЗИ орбит. 51% обследованных имели легкую (осевой экзофтальм, ретракция верхнего века, положительный симптом Грефе) и 49% — среднетяжелую ЭОП (осевой экзофтальм, ретракция верхнего века, положительный симптом Грефе, отеки век, диплопия, нарушение конвергенции и/или подвижности глазных яблок). Тяжелая ЭОП не была выявлена ни в одном случае.

Диагноз ДТЗ был поставлен на основании клинико-лабораторных данных (клиническая картина гипертиреоза в сочетании с офтальмопатией, повышение концентрации в крови свободного T_4 , снижение уровня ТТГ, повышение титра антител к рецептору ТТГ, гипеохогенность ткани при УЗИ щитовидной железы).

Отсутствие нарушения функции щитовидной железы у больных с установленной ЭОП было подтверждено нормальными уровнями свободного T_4 , T_3 и ТТГ, нормальным ответом ТТГ в пробе с тиролиберином, нормальными уровнями антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, отсутствием патологических изменений по данным УЗИ щитовидной железы.

Данные в тексте статьи представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, а σ — стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение

Всех наблюдаемых нами пациентов можно условно разделить на 3 группы: 1-ю группу составили пациенты с ДТЗ в сочетании ЭОП, 2-ю — пациен-

ты с ДТЗ без ЭОП, 3-ю — с ЭОП без признаков заболевания щитовидной железы.

В 1-ю группу вошло 9 больных с ДТЗ с длительностью заболевания от 6 мес до 4,5 лет. У всех пациентов имелись клинические признаки ЭОП. При иммунологическом обследовании у всех больных выявлены антитела к рецептору ТТГ в высоких титрах. У 5 человек был диагностирован среднетяжелый, а у 4 — тяжелый тиреотоксикоз. ЭОП легкого течения была выявлена у 4 пациентов, среднетяжелая — у 5. Все больные с тяжелым тиреотоксикозом имели среднетяжелую ЭОП, 4 больных с тиреотоксикозом средней тяжести — ЭОП легкого течения, 1 больной — ЭОП среднетяжелого течения. Уровень антител к рецептору ТТГ определяли в начале заболевания, на фоне консервативной терапии, а также через 6 мес после оперативного лечения ДТЗ. У всех больных в начале заболевания был выявлен повышенный уровень антител к рецептору ТТГ — $119 \pm 18,6$ МЕд/мл (при норме до 11,0 МЕд/мл), в процессе консервативной терапии отмечена тенденция к снижению изучаемого показателя до $95 \pm 23,4$ МЕд/мл, однако различия оказались недостоверны. Все пациенты 1-й группы были прооперированы. У 7 из них показанием к хирургическому лечению послужила неэффективность консервативной терапии, у 2 — зоб больших размеров (объем щитовидной железы более 40 мл). Была проведена субтотальная резекция щитовидной железы по О. В. Николаеву. Признаками неэффективности консервативной терапии наряду с клиническими данными служил остающийся высоким титр антител к рецептору ТТГ, который перед операцией составил в среднем $115 \pm 32,1$ МЕд/мл. В последующем у 4 пациентов развился рецидив тиреотоксикоза в сроки от 3 до 12 мес после операции. У 2 из них течение ЭОП ухудшилось. Уровень антител к рецептору ТТГ у пациентов с послеоперационным рецидивом тиреотоксикоза составил $67 \pm 8,1$ МЕд/мл. У 2 пациентов с уровнем антител 1,9 и 4,1 МЕд/мл на момент обследования было состояние эутиреоза, у 2 больных, у которых антитела к рецептору ТТГ обнаружены не были, — гипотиреоз.

Во 2-ю группу были включены 7 больных с ДТЗ без ЭОП с длительностью заболевания от 4 до 13 мес, которые на данный момент продолжают получать консервативную терапию тиреостатиками. В этой группе у 6 пациентов выявлен тиреотоксикоз легкой формы, у 1 — среднетяжелой. Титр антител к рецептору ТТГ на момент начала лечения у этих пациентов составил $40,1 \pm 12,3$ МЕд/мл, при обследовании через 3 мес — $19,6 \pm 4,9$ МЕд/мл.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет утверждать, что в наблюдаемой группе пациентов с ДТЗ при манифестации тиреотоксикоза у всех больных выявляется повышение титра антител к рецептору ТТГ; можно отметить наличие прямой зависимости между тяжестью течения тиреотоксикоза и уровнем тиреостимулирующих антител. У обследованных с ДТЗ ЭОП возникала в основном при тиреотоксикозе средней тяжести и тяжелой форме, при легком течении заболевания ЭОП не выявлялась. Соответственно при сочетании ДТЗ с ЭОП у больных были зафиксированы высокие титры антител к рецептору ТТГ. Динамика титра антител к рецептору ТТГ может служить одним из критериев прогноза за-

болевания: позволяет оценить наряду с клиническими параметрами эффективность консервативной терапии, а также прогнозировать риск рецидива тиреотоксикоза после хирургического лечения.

В 3-ю группу вошло 15 больных с ЭОП без нарушения функции щитовидной железы, у которых в 30% случаев отмечено повышение уровня антител к рецептору ТТГ ($27,1 \pm 12,5$ МЕд/мл). У этих пациентов была диагностирована среднетяжелая ЭОП (осевой экзофтальм, ретракция верхнего века, положительный симптом Грефе, отеки век, диплопия, нарушение конвергенции и/или подвижности глазных яблок). Пациентам проводили лечение глюкокортикоидами ретробульбарно.

У 70% больных отмечен нормальный уровень антител (в среднем $3,43 \pm 0,24$ МЕд/мл). Эти больные имели легкую или среднетяжелую форму ЭОП. При среднетяжелой форме ЭОП проводили лечение дипроспаном или целестаном ретробульбарно, при легкой форме назначали препараты, улучшающие метаболические процессы в тканях орбиты и нервно-мышечную проводимость.

Таким образом, результаты исследования в группе больных с ЭОП без нарушения функции щитовидной железы позволяют предположить, что повышение титра антител к рецептору ТТГ может служить маркером более тяжелого течения офтальмопатии. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что титр антител к рецептору ТТГ у этой группы больных на порядок ниже, чем у пациентов с ДТЗ как в сочетании с ЭОП, так и без нее. Полученные результаты позволяют предположить как минимум 2 ситуации.

1. Возможно, что антитела к рецептору ТТГ у этой группы больных не относятся ни к стимулирующим, ни к блокирующим рецептор ТТГ иммуноглобулинам.

2. Возможно, в последующем в этой группе пациентов манифестирует тиреотоксикоз, но какова

вероятность его развития — неизвестно. Длительность наблюдения за пациентами пока не позволяет ответить на этот вопрос.

Выводы

1. У больных с ЭОП на фоне ДТЗ и без нарушения функции щитовидной железы отмечается прямая зависимость между уровнем антител к рецептору ТТГ и тяжестью ЭОП.

2. Пациенты с повышенным титром антител к рецептору ТТГ на фоне приема тиреостатических препаратов имеют высокий риск рецидива после завершения консервативного лечения.

3. У пациентов с повышенным титром антител к рецептору ТТГ после оперативного лечения ДТЗ возможно ухудшение течения ЭОП и высок риск рецидива тиреотоксикоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 252—287.
2. Бровкина А. Ф. Болезни орбиты. — М., 1993.
3. Родионова Т. И. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 6. — С. 46—51.
4. Advances in Thyroid Eye Disease. International Satellite Symposium of 25 Annual Meeting of the Thyroid Association // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 407—471.
5. Atta H. R., McCreath G., McCillogh J. H. et al. // Scot. Med. J. — 1990. — Vol. 35. — P. 41—44.
6. Bahn R. S., Dutton C. M., Natt N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 998—1002.
7. Crisp M. S., Weetman A. P., Ludgate M. E. // J. Endocrinol. Invest. — 1997. — Vol. 20. — Suppl. 5. — P. 29.
8. Kubota S., Gunji K., Stolarski S. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 175—179.
9. Okamoto T., Fujimoto J., Obara T. et al. // Wld J. Surg. — 1992. — Vol. 16. — P. 690—696.
10. Weetman A. P. // Autoimmunity. — 1992. — Vol. 12. — P. 215—222.
11. Wiersinga W. M. // Thyroid Int. — 1997. — Vol. 3.
12. Wu Y. J., Clarke E. M. S., Shepherd P. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 167—174.

Поступила 25.05.2000

◆ ОБЗОР

© И. В. ТЕРЕЩЕНКО, 2001

УДК 612.018.2

И. В. Терещенко

ЛЕПТИН И ЕГО РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

Кафедра внутренних болезней (зав. — проф. И. В. Терещенко) медико-профилактического факультета Пермской государственной медицинской академии

В конце 50-х годов был открыт гормон, продуцируемый клетками белой жировой ткани и названный "лептин" (от греческого слова "лептос" — изящный, красивый, тонкий)^{1,2}.

Лептин обладает уникальным свойством — усиливает чувство насыщения, и многие годы эта спо-

собность лептина считалась главной, если не единственной. К настоящему времени наука обогатилась множеством новых интересных фактов относительно лептина. Расшифрованы величина его молекулы (160 кД) и аминокислотный состав; изучено, какой фрагмент полипептидной цепочки ингибирует потребление пищи: фрагмент 22—56 является активным фрагментом лептина; фрагмент 116—167 лишь незначительно ингибирует потребление пищи; пептид 57—92 не оказывает влияния на аппетит [61]. Лептин регулирует образование и накопление жировой ткани в организме, а также половые особенно-

¹ Панков Ю. А. // Молекул. биол. — 1996. — Т. — 30, № 6. — С. 743—747.

² Мохорт Т. В., Залуцкая Е. А. // Здравоохранение (Минск). — 1999. — № 10. — С. 23—26.