

IgG были обнаружены в 52%, IgM – в 4% случаев. Антитела IgM и IgG к *Chlamydia trachomatis* были выявлены в 4% и в 8% случаев соответственно. Исследование специфических Ig к *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, проведенное у 1 больного, не дало положительного результата.

Во всех случаях обнаружения иммунных сдвигов к вирусам группы герпеса и токсоплазмам выявлены высокоavidные IgG, что указывает на наличие хронической инфекции. При ПЦР-диагностике в слезной жидкости структуры ДНК инфекционных агентов не были выявлены ни в одном случае.

Заключение

В результате серологического обследования пациентов с увеитами с помощью ИФА удавалось выявить, как правило, специфические IgG к различным возбудителям, что позволило лишь констатировать факт наличия

инфекции. При определении специфических IgM (так называемых ранних антител) можно с большей вероятностью предполагать участие соответствующих микроорганизмов в этиологии заболевания. Однако для более объективной расшифровки этиологии инфекции необходимо проведение исследований в динамике заболевания. Нарастание титра специфических иммуноглобулинов можно будет рассматривать как свидетельство этиологической значимости того или иного инфекционного агента. При однократном исследовании серодиагностика при увеитах является малоинформативным методом. Следует отметить, что ни в одном случае в слезной жидкости больных увеитами с помощью ПЦР не удалось выявить структуры генома возбудителей. Очевидно, этот метод нецелесообразно использовать для исследования слезы при определении этиологии увеитов.

Сведения об авторах статьи:

Конькова Анна Юрьевна – очный аспирант кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. Тел./факс: 8(342) 239-33-30. E-mail: nu_86@mail.ru.

Горовиц Эдуард Семенович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

Гаврилова Татьяна Валерьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. E-mail: gavriloVA.tv@mail.ru.

Черешнева Маргарита Владимировна – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. Тел./факс: 8(342) 239-33-30. E-mail: mchereshneva@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина, Л.А. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия / Л. А. Катаргина, Л.Т. Архипова. – М., 2004. – 100 с.
2. Катаргина, Л.А. Эндогенные увеиты у детей и подростков / Л.А. Катаргина, А.В. Хватова. – М.: Медицина, 2000. – 320 с.
3. Ермакова, Н.А. Этиопатогенез увеитов / Н.А. Ермакова // Тезисы докладов VIII съезда офтальмологов России. – М., 2005. – Раздел III. – С.104-105.

УДК 616:612.017.1

© А.В. Салихова, Л.М. Фархутдинова, А.Ф. Габдрахманова, 2014

А.В. Салихова, Л.М. Фархутдинова, А.Ф. Габдрахманова
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ТИРЕОИДАССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа.

В статье представлены современные сведения о роли иммунной системы в развитии диффузного токсического зоба. Рассмотрены иммунологические механизмы формирования тиреоидассоциированной аутоиммунной патологии – эндокринной офтальмопатии.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия, антитела.

A.V. Salikhova, L.M. Farkhutdinova, A.F. Gabdrakhmanova
IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TIREOID-ASSOCIATED PATHOLOGY

The article presents a contemporary data about immune system role in the development of diffuse toxic goiter. The immunological mechanisms of thyroid associated autoimmune pathology - endocrine ophthalmopathy are described in the article.

Key words: diffuse toxic goiter, endocrine ophthalmopathy, antibodies.

Тиреоидассоциированная патология – одна из актуальных медико-социальных проблем. Наиболее распространенная форма этой патологии – эндокринная офтальмопатия (ЭОП). Пик ее заболеваемости регистрируется в возрасте 35–50 лет, при этом женщины бо-

леют в 5 раз чаще, однако у мужчин заболевание протекает тяжелее с высоким риском поражения зрительного нерва (оптическая нейропатия), что связано с курением [7].

Этиология данного заболевания не известна, патогенез во многом остается нерешенным, и существующие методы лечения недостаточно эффективны. У 90% больных ЭОП, являющейся компонентом этого системного аутоиммунного заболевания (его «визитной карточкой»), развивается на фоне диффузного токсического зоба (ДТЗ). Данная патология у 5% пациентов сопутствует аутоиммунному тиреоидиту и менее чем в 1% случаев является изолированным заболеванием или сочетается с другой аутоиммунной патологией [24].

По данным большинства авторов, ЭОП наблюдается у 30% пациентов с ДТЗ, однако при использовании современных методов диагностики может выявляться практически у всех пациентов. Сочетание ДТЗ и ЭОП связано с общими механизмами их развития.

По современным представлениям, диффузный токсический зоб – системное аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением функционирования иммунной системы в результате воздействия внешней среды (уровень потребления йода, курение, стресс, вирусная или бактериальная инфекции и др.) и наследственной предрасположенности [11,14].

До середины двадцатого столетия этиология диффузного токсического зоба была неизвестна. В 1956 г. F. Adams и H. Purvis установили, что в сыворотке крови больных диффузным токсическим зобом присутствует субстанция, способная стимулировать щитовидные железы животных. Это вещество, получившее название длительно действующего тиреоидного стимулятора, представляет собой иммуноглобулин класса G (IgG). В настоящее время основная патогенетическая роль в формировании болезни отводится тиреоидстимулирующим антителам, которые повышают продукцию гормонов после связывания с рецептором к тиреотропному гормону (ТТГ) [4, 20].

В 1974 г. канадский ученый R. Volpe впервые обосновал теорию аутоиммунного генеза заболевания, согласно которой при диффузном токсическом зобе нарушается контроль над количеством и активностью аутореактивных клеток из-за дефекта органоспецифических Т-супрессоров. «Запрещенные» клоны Т-лимфоцитов (хелперы), которые образуются в результате мутаций, стимулируют В-лимфоциты к продукции тиреоид-

ных антител, таких как антитела к рецептору тиреотропного гормона, к тиреоглобулину, пероксидазе, ядерной субстанции и т.д. [1, 8, 10]. В крови снижается содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) и естественных киллеров – ЕКК (CD16⁺, CD56⁺) и повышается уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов щитовидной железы, которые принадлежат к популяции хелперов (CD4⁺). При диффузном токсическом зобе преобладает реакция Т-хелперов 2-го типа (Th2), которые стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и лишены прямого цитотоксического действия [5,22,23]. В то же время в работах Т.В. Саприной (2012) показано, что в иммунопатогенезе ДТЗ участвуют как Th1 (интерлейкин-2), так и Th2 (интерлейкин-4) лимфоциты. По мнению автора, различия в клиническом течении заболевания обусловлены взаимоотношением Th1/Th2 иммунного ответа [13].

Из синтезируемых тиреоидных антител основное значение имеют антитела к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), которые имитируют действие тиреотропного гормона и обнаруживаются в 89–98 % случаев диффузного токсического зоба. Возможна продукция различных вариантов АТ-рТТГ – блокирующих и стимулирующих, что приводит к фазам гипо- или гипертиреоза [17]. У 80 % пациентов с ДТЗ выявляются антитела, которые реагируют с тиреоидной пероксидазой (ТПО), в 53 % случаев встречаются антитела к тиреоглобулину. Определение уровня АТ-рТТГ необходимо для прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности консервативной терапии. Повышенное содержание АТ-рТТГ после завершения курса тиростатической терапии ассоциируется с более чем 90 % риском развития рецидива [18].

Важную роль в иммунном ответе при ДТЗ играют цитокины. В дебюте аутоиммунного тиреотоксикоза при диффузном токсическом зобе выявлена гиперцитокинемия с увеличением как провоспалительных (ИЛ-1а, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а) и др.), так и противовоспалительных (ИЛ-10 и др.) цитокинов [21]. По результатам исследования В.В. Лазонова (2003), выраженные изменения уровня ИЛ-1а, ИЛ-8, ФНО-а, ИЛ-10 и антител к рецептору тиреотропного гормона отмечались как в дебюте, так и при тяжелом течении ДТЗ [10].

К факторам, способствующим образованию антител к АТ-рТТГ, относятся некоторые бактерии и вирусы. Провоцирующее влияние вирусов связывают с их взаимодействием

ем с белками мембраны тиреоцита и образованием иммунных комплексов, что приводит к синтезу антител. Кроме того, вирусы могут нарушать структуру белка отдельных участков мембраны клеток щитовидной железы, изменяя ее антигенные свойства. *Yersinia enterocolitica* и другие бактерии, имеющие ТТГ-подобный рецептор, обладают способностью образовывать комплексы с ТТГ, что инициирует образование АТ-рТТГ [26].

В результате лимфоцитарной инфильтрации паренхимы щитовидной железы и образования антител против различных компонентов тиреоидной ткани, включая рецептор тиреотропного гормона, тиреоглобулин и тиреопероксидазу, развиваются гиперплазия и гипертрофия тиреоцитов [11,14,25].

Увеличение объема щитовидной железы связывают также с замедлением апоптоза (запрограммированная гибель клеток), обусловленным нарушением иммунологического контроля над этим процессом. По результатам исследования В.И. Кандрора (2004), при ДТЗ происходит потеря поверхностных рецепторов тиреоцитов, которые опосредуют цитотоксическое действие комплементфиксирующих антител, что приводит к гиперплазии клеток щитовидной железы [9]. Согласно исследованиям G. Stassi и соавт. (2000) при ДТЗ Т-хелперы 2-го типа вырабатывают ИЛ-4 и ИЛ-10, которые понижают восприимчивость к Fas-опосредованному апоптозу [19]. Однако механизмы дисрегуляции апоптоза в условиях реализации аутоиммунитета остаются недостаточно изученными.

ЭОП – это специфическое аутоиммунное поражение органа зрения, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией, отеком, а в дальнейшем фиброзными изменениями ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц. При данной патологии происходит продукция органоспецифических антител к плазматическим мембранным антигенам глазодвигательных мышц, в том числе антител, стимулирующих рост миобластов глазодвигательных мышц, а также антител к фибробластам соединительной ткани орбиты. Это приводит к стимуляции и пролиферации фиб-

робластов и адипоцитов, накоплению избытка хондроэтин-сульфата и гиалуроновой кислоты, обладающих гидрофильными свойствами, что способствует развитию отека ретробульбарной ткани [2,15].

При ЭОП происходит перекрестное реагирование антител к фолликулярным клеткам щитовидной железы и антител к глазодвигательным мышцам (ГДМ). В связи с этим уменьшение количества Т-супрессоров и активация Т-хелперов, имеющие место при ДТЗ, приводят к выработке антител как против собственных тканей железы, так и органоспецифических антител к плазматическим мембранным антигенам глазодвигательных мышц, в том числе антител, стимулирующих рост миобластов глазодвигательных мышц, а также антител к фибробластам соединительной ткани орбиты [2,7]. Это приводит к стимуляции и пролиферации фибробластов и адипоцитов, накоплению избытка хондроэтин-сульфата и гиалуроновой кислоты, обладающих гидрофильными свойствами, что способствует развитию отека. В 2002 г. R.S. Bahn показал, что при ЭОП повышенное содержание интерлейкина-6 (ИЛ6) стимулирует экспрессию рецепторов тиреотропного гормона на фибробластах орбиты и рецепторы приобретают роль аутоантигена [16]. Данный иммунологический фактор также способствует адипогенезу в орбитальной клетчатке, что приводит к увеличению ее объема. АТ-рТТГ отводится важная роль в патогенезе ЭОП, при этом интенсивность антителообразования ассоциируется с увеличением риска развития патологии [2,3].

В связи с тем, что формирование ЭОП провоцируется в большинстве случаев гиперфункцией щитовидной железы, обуславливающей активацию аутоиммунных нарушений, основой лечения данной патологии является коррекция функции щитовидной железы. Достижение эутиреоза позволяет уменьшить выраженность аутоиммунной агрессии и клинические проявления эндокринной офтальмопатии. По данным ряда авторов, ранняя терапия тиреотоксикоза и отказ от курения снижают риск развития этого заболевания [15,27].

Сведения об авторах статьи:

Салихова Альфия Валерьевна – аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики ИПО ГБОУ БГМУ Минздрава России, врач-эндокринолог ООО Клинико-диагностическая лаборатория «Лорак». Адрес: 450006, г. Уфа, ул. Ленина 104/1. Тел./факс: 8(347) 275-55-15. E-mail: avsalihova@mail.ru.

Фархутдинова Лейла Муратовна – д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа ул. Ленина, 3. E-mail: farkhutdinova@gmail.com.

Габдрахманова Ания Фавзиевна – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова, Н.А. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии / Н.А. Абрамова, В.В. Фадеев // Проблема эндокринологии. – 2005. – № 6. – С. 44-49.
2. Балаболкин, М.И. Фундаментальная и клиническая тиреология: учебное пособие / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская – М.: ОАО Изд-во Медицина, 2007. – 816 с.
3. Благосклонная, Я.В. Эндокринология / Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, А.Ю. Бабенко – СПб.: СпецЛит, 2007. – 400 с.
4. Браверман, Л.И. Болезни щитовидной железы / Л.И. Браверман – М.: Медицина, 2000. – 140-173 с.
5. Виноградова, Ю.Е. Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях крови / Ю.Е. Виноградова, А.П. Шинкаркина, А.П. Поверенный // Тер. архив. – 2003. – № 12. – С. 83-92.
6. Гарднер, Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Д. Гарднер, Д. Шобек: пер. с англ. – М.: БИНОРМ, 2010. – 464 с.
7. Закутняя, В.Н. Эндокринная офтальмопатия: определение, этиология, эпидемиология и факторы риска развития: избранные лекции по эндокринологии / В.Н. Закутняя, А.С. Аметов – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 349-384.
8. Калинин, А.П. Современные аспекты тиреотоксикоза (лекция) / А.П. Калинин // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т.46, №4. – С.23-26.
9. Кандрор, В.И. Повышение уровня FAS-лигандов в сыворотках как возможный механизм их анти тиреоидной цитотоксичности при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы / В.И. Кандрор, И.В. Бабкина // Экспер. биол. – 2004. – №7. – С. 45-47.
10. Лазанович, В.В. Иммунологические показатели, состояние системы цитокинов при диффузном токсическом зобе: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Владивосток, 2003. – 24 с.
11. Петунина, Н.А. Болезни щитовидной железы / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 216 с.
12. Ройтг, А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройтг, Дж. Бростофф, Д. Мейл – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.
13. Особенности продукции и рецепции цитокинов Th1/ Th2 профиля при болезни Грейвса / Саприна Т.В [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2012. – №2. – С 43-44.
14. Фадеев, В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение / В.В. Фадеев – М.: Издательский дом Видар, 2007. – 240 с.
15. Advances in Thyroid Eye Disease. International Satellite Symposium of 25 Annual Meeting of the Thyroid Association // Thyroid. – 1998. – Vol. 8. – P. 407-471.
16. Bahn R.S., Dutton C.M., Natt N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 83. – P. 998-1002.
17. Rapoport, B. The thyrotropin (TSH) receptor: Interaction with TSH and autoantibodies / B. Rapoport, D. Chazenbalk, J. Jaume // Endocrine Rev. – 1998. – Vol. 19. – P. 673-716.
18. Saravanan, P. Thyroid autoantibodies / P. Saravanan, C.M. Dayan // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 30(2). – P. 315-337.
19. Control of target cell in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins / G. Stassi [et. al.] // Nat. Immunol. – 2000. – Vol. 1. – P. 483-488.
20. Teasta, M., Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension / M. Teasta, M. Yeh, P. Lee // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 28. – P. 964-971.
21. Torre-Amione, G. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict // J Am Coll Cardiol. – 1996; – Vol. 27. – P. 1201-1206.
22. Vanderheyden, M. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilatation in the forearm / M. Vanderheyden, E. Kersschot E, W. Paulus // Eur Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 747-52.
23. Volpe, R. Autoimmune diseases of endocrine system / R. Volpe. – CRC, Boca Raton, – 1990. – 364 p.
24. Weetman, A. P. // Autoimmuniti. – 1992. – Vol. 12. – P. 35-38.
25. Weetman, A.P. Etiology, diagnosis and treatment of Graves' disease / A.P. Weetman // Thyroid international. – 2003. – Vol. 2. – P.12.
26. Weiss, M. Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in Yersinia enterocolitica / M. Weiss, S. Ingbar, S. Winblad // Science. – 1983. – Vol. 2. – P. 1331-1333.
27. Wiersinga W.M. // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 121-122.

УДК 616.7-007.681-06:616-002.182-02

© А.С. Тезева, А.Н. Самойлов, 2014

А.С. Тезева¹, А.Н. Самойлов²

САРКОИДОЗ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

¹ГАУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница МЗ РТ», г. Казань

²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

Целью нашего исследования явилось выявить факторы риска развития глаукомы у больных системным саркоидозом. Под нашим наблюдением находилось 92 пациента (184 глаза) с системным саркоидозом в возрасте от 22 до 65 лет. Продолжительность заболевания от 6 мес. до 12 лет. Все пациенты считали себя соматически здоровыми, находились на учете пульмонолога с диагнозом саркоидоз органов дыхания или внутригрудных лимфоузлов. Жалоб со стороны органа зрения не имели. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, гониоскопию, исследование полей зрения методом компьютерной периметрии, исследование зрительного нерва методом гольдбергерской ретинальной томографии (HRT). Количественный анализ данных внутриглазного давления, тонографии, компьютерной периметрии, показателей ретинальной томографии в сочетании с оценкой их динамики позволяет объективно выявить риск возникновения глаукомы у больных саркоидозом.

Ключевые слова: саркоидоз, глаукома, тонография, компьютерная периметрия

A.S. Tezeva, A.N. Samoilov

SARCOIDOSIS AS A RISK FACTOR FOR GLAUCOMA DEVELOPMENT

The aim of our study was to identify risk factors for the development of glaucoma in patients with systemic sarcoidosis. We observed 92 patients (184 eyes) with systemic sarcoidosis aged from 22 to 65. Disease duration was 6 months up to 12 years. All the patients considered themselves physically healthy. They were observed by a pulmonary therapist with the diagnosis of sarcoidosis of respiratory tract or intrathoracic lymph nodes. They had no complaints of the organs of vision. All patients underwent a standard eye