

10. Супова М.В. // Тез. Всероссийской конференции, посвященной 50-летию врачебно-физкультурной службы Московской области. – М., 1995. – С.41-42.
11. Трунова О. В. Физические факторы (фоноферез, переменное магнитное поле) в терапии больных хроническим простатитом: Автореф. канд. дисс. – М., 1995. – 20с.
12. Холодов Ю.А. Влияние электромагнитных и магнитных полей на центральную нервную систему. – М., 1966.
13. Adey W.R. Modern radioscinence. – Oxford, Univ. Press, 1997. – P.1-36.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАТОГЕНЕЗА ТИРЕОИДНОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

*И.В. Крюкова, Ю.М. Кеда, Н.В. Латкина, М.П. Бирюкова,
В.И. Кандрор*

Эндокринологический Научный Центр РАМН, Москва

Взаимоотношения между гипертиреозом и тиреоид-ассоциированной офтальмопатией (ТАО) до сих пор остаются не до конца выясненными и скрывают в себе определенное противоречие. С одной стороны, проявления ТАО не коррелируют с уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке (resp. тяжестью тиреотоксикоза), а с другой, достижение эутиреоза считается необходимым условием успешной коррекции ТАО.

Ассоциация ТАО с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АИЗЩЖ) не вызывает сомнений. Даже в тех случаях, когда у больных с ТАО не удается обнаружить признаков АИЗЩЖ (болезни Грейвса или тиреоидита Хашимото), последние обязательно развиваются впоследствии [17]. Тот факт, что у 90% больных с ТАО рано или поздно обнаруживается гипертиреоидная болезнь Грейвса [6,21,22], делает наиболее актуальным анализ связи именно этих двух заболеваний.

В настоящее время практически всеми авторами признается аутоиммунная природа ТАО. Остается нерешенным главный вопрос: являются ли ТАО и болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб – ДТЗ) двумя разными заболеваниями (при которых аутоиммунная атака направлена против разных антигенов), или проявления ТАО обуславливаются аутоиммунной агрессией против одного и того же антигена. Тесная связь ТАО и ДТЗ заставляет большинство авторов склоняться в пользу последней точки зрения, причем в качестве общего антигена при ТАО и ДТЗ предлагается рецептор ТТГ, роль которого в патогенезе ДТЗ очевидна [8]. Действительно, рецептор ТТГ (или, по крайней мере, его мРНК) экспрессируется не только тиреоидными клетками, но и адипоцитами и фибробластами, вовлечение которых в патологический процесс при ТАО определяет клиническую картину этого состояния [14].

Однако можно высказать ряд соображений, противоречащих этой точке зрения. Во-первых, ТАО встречается и у больных с тиреоидитом Хашимото, для которых присутствие антител к рецептору ТТГ не характерно [3]. Антитела к поверхностным антигенам глазных мышц, страдающих при ТАО, присутствуют в сыворотках,

не содержащих антител к рецептору ТТГ [7]. Во-вторых, рецептор ТТГ (или его мРНК) экспрессируются в жировых клетках и фибробластах любой локализации, тогда как при АИЗЩЖ страдают ткани преимущественно орбиты и претибиума. В третьих, при неонатальном тиреотоксикозе, обусловленном трансплацентарным переносом материнских антител к рецептору ТТГ, ТАО отсутствует [25]. Можно упомянуть также о том, что антитела к рецептору ТТГ обладают липолитическим действием, в то время как при ТАО размер жировых клеток и их количество в орбите увеличиваются, что может определяться действием местных ростовых факторов [24].

Таким образом, вопрос о природе антигена, против которого направлена иммунная реакция при ТАО, остается открытым. Более того, коль скоро таким антигеном является не рецептор ТТГ, ТАО и ДТЗ можно считать патогенетически различными заболеваниями, хотя отрицать генетическую их связь невозможно. Между больными ДТЗ с ТАО и без нее не удастся выявить сколько-нибудь значимых различий в частоте отдельных антигенов системы HLA [5].

Определенные указания на природу клеток-мишеней при ТАО были получены в наших исследованиях с определением аутоантител к поверхностным антигенам глазных мышц. Носителем этих антигенов в данном случае служили глазные мышцы человека (полученные при коррекции косоглазия из Института им. Гельмгольца) и мини-свиней светлогорской популяции. Оказалось, что в сыворотках больных ДТЗ с ТАО частота обнаружения антител к глазным мышцам существенно ($p < 0,05$) превышает таковую в сыворотках больных ДТЗ без ТАО.

Таблица

Аутоантитела к тиреоидным и нетиреоидным антигенам при ДТЗ с ТАО и без нее

Антигены	Патология		Контроль
	ДТЗ	ДТЗ+ТАО	
Рецептор ТТГ	93% (29/31)	94,4% (34/36)	0
МАГ/ТПО * (титр>1:100)	77% (24/31)	52,5% (21/40)	4% (13/342)
Тиреоглобулин (титр>1:100)	48% (15/31)	35% (14/40)	6% (23/342)
Мембраны глазных мышц	18% (2/11)	81% (26/32)	8% (2/24)
Фибробласты кожи	45% (17/38)	36% (18/50)	7% (7/100)

Примечание: * МАГ- микросомальный антиген; ТПО – тиреоидная пероксидаза.

Эти данные соответствуют результатам определений антител к глазным мышцам и в других исследованиях [11]. Важно подчеркнуть, что титр антител к глазным мышцам коррелировал с тяже-

стью офтальмопатии и не коррелировал с уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке (т.е. титром тиреостимулирующих рецепторных антител) [10]. В последнее время появились указания на то, что общим антигеном глазных мышц и тиреоцитов является не рецептор ТТГ, а белок 64 кДа, родственный флавопротеину сукцинатдегидрогеназы [23]. Однако основным тиреоидным антигеном при ДТЗ служит все-таки рецептор ТТГ, а не этот белок.

Современная точка зрения на патогенез ТАО сводится к тому, что основной мишенью аутоиммунной агрессии среди тканей орбиты являются фибробласты [9,22]. В этой связи представляло интерес сравнить частоту обнаружения антител к фибробластам в сыворотках больных ДТЗ с ТАО и без нее. В качестве антигенного материала в наших экспериментах использовалась клеточная культура постнатальных фибробластов кожи человека (из банка Генетического Научного Центра РАМН). Антитела к фибробластам определяли в сыворотках больных с помощью клеточного варианта твердофазного иммуноферментного метода (ELISA) (см. табл.). Полученные данные показали, что частота обнаружения соответствующих антител у больных хотя и была существенно ($p < 0,05$) выше, чем у здоровых лиц, но не зависела от наличия ТАО. Эти антитела явно не были антителами к рецептору ТТГ, поскольку обнаруживались лишь у части больных (примерно, 40%), сыворотки которых содержали антирецепторные антитела (см. табл.). На отличие антител к фибробластам при ТАО от антител к рецептору ТТГ может указывать и тот факт, что сам ТТГ не индуцирует продукцию фибробластами гликозаминогликанов и появление на них антигенов HLA класса II, как это характерно для антител к фибробластам [13,19].

Что касается антител к рецептору ТТГ (т.н. TBII, определяемых иммунорадиометрически с помощью набора "TR-AB-assay" фирмы "Cis-bio internationals"), то частота их обнаружения при ДТЗ также не зависела от наличия ТАО, хотя их концентрация в сыворотках больных ДТЗ с ТАО была существенно ($p < 0,01$) выше, чем в сыворотках больных ДТЗ без ТАО. Последнее обстоятельство может отражать просто большую напряженность аутоиммунных процессов при сочетании обоих заболеваний, а не патогенетическую роль рецепторных антител при ТАО.

Таким образом, наши данные свидетельствуют, что фибробласты кожи не являются теми клетками, которые содержат специфические для ТАО антигены, а появление антител к этим клеткам отражает, по-видимому, поликлональную активацию антителогенеза, характерную для ДТЗ [4].

В связи с этим можно предположить, что более тесная ассоциация ТАО и претибиальной микседемы с ДТЗ, чем с другими АИЗЩЖ, определяется тем, что при тиреотоксикозе местные условия существования фибробластов придают им большую иммуногенность, чем в отсутствие тиреотоксикоза.

Известно, что даже в норме ретробульбарная ткань и кожа передней поверхности голени имеют ограниченное кровоснабжение,

и поэтому любая патология, сопровождающаяся общей гипоксией или повышением потребности в кислороде, должна нарушать функционирование этих тканей [1] и их реакцию на ростовые и иммунные факторы. Показано, в частности, что гипоксия усиливает продукцию гликозаминогликанов фибробластами орбиты и повышает чувствительность этих клеток к цитокинам, продуцируемым активированными Т-лимфоцитами [15]. Кроме того, гипоксия способствует модификации собственных клеточных антигенов, обуславливая их распознавание в качестве чужеродных, что должно еще больше усиливать местную иммунную атаку. Интересно, что, по данным многих авторов [20,26], одним из факторов, повышающих риск возникновения ТАО, является табакокурение, которое снижает напряжение кислорода артериальной крови. Имеется корреляция между количеством потребляемого никотина и тяжестью ТАО [16].

Тиреотоксикоз, увеличивая потребность практически всех тканей в кислороде, делает особенно невыгодными условия существования клеток, исходно испытывающих дефицит кровоснабжения. Иными словами, отличие реакции фибробластов из различных анатомических областей на действие ростовых факторов и цитокинов, повышенная иммуногенность ретробульбарных и претибиальных фибробластов по сравнению с фибробластами из других участков тела при ДТЗ может объясняться в том числе и тем, что потребность этих клеток в кислороде удовлетворяется в меньшей степени, чем потребность других. Аналогичная ситуация имеет место, вероятно, при синдроме Шиена (гипоксический некроз гипофиза вследствие кровопотери в родах) и при синдроме "пустого" турецкого седла (сдавление клеток гипофиза), когда в сыворотке больных часто обнаруживаются аутоантитела к антигенам гипофизарных клеток [2,12]. Фибробласты, по-видимому, особенно чувствительны к гипоксии, а антитела к фибробластам часто становятся маркерами ранних сосудистых нарушений – в частности, при сахарном диабете [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.Г. Болезни эндокринной системы и обмена веществ. – Л., 1955. – С.26.
2. Ибрагимова Г. В. Аутоантитела к передней доли гипофиза при церебрально-гипофизарной недостаточности: Дисс. канд. биол. наук. – М., 1972.
3. Кандрор В.И., Крюкова И.В., Крайнова С.И. и др. // Пробл. эндокринол. – 1997. – Т.43, №3. – С.25-30.
4. Кеда Ю.М., Крюкова И.В., Смирнова О.М. и др. // Вестн. РАМН. – 1994. – Т.12. – С.33-39.
5. Bednarczuk T., Kennerdel J.S., Wall J.R. // Thyroid Disease. Falk S.A. (ed). Lippencott-Raven, Philadelphia. – 1997. – P.341-357.
6. Burch H.B., Wartofsky L. // Endocrinol. Rev. – 1993. – V.14. – P.747-793.
7. Crisp M.S., Weetman A.P., Ludgate M.E. // J. Endocrinol. Investig., 20 (suppl. to No.5). – 1997. – P.29.
8. Heufelder A.E. // J.Clinical. Impact. TSH Receptor Cloning. – Cardiff, 1993. – P.5-8.
9. Heufelder A.E. // Europ. J. Endocrinol. – 1995. – V.132. – P. 532-541.

10. Kandrор V., Birjukova M., Kryukova I. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. – 1991. – V.97, №2/3. – P.212-216.
11. Kendall-Taylor P., Jones D., Weightman D., Atkinson S. // Pickardt C.R. Boerger K.P. (eds). Graves Ophthalmopathy. Basel, Karger. – 1989. – V.20. – P.51-57.
12. Komatsu, Kondo, Yamauchi et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1988. – V.67, №4. – P.633-638.
13. Korducki I.M., Loftus S.I., Bahn R.S. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1992. – V.33. – P.2037-2042.
14. Larsen P.R., Davies T.F., Hay I.D. // Williams Textbook of Endocrinology. 9th Ed. W.B. Saunders Co. – Philadelphia, 1996. – P.389-515.
15. Metcalf R.A., Weetman A.P. // Clin. Endocrinol. – 1994. – V.40. – P.67-72.
16. Shine B., Fells P., Edwards O. et al. // Lancet. – 1990. – V.335. – P.1261-1263.
17. Silvi M., Zhang Z.G., Haegert D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990. – V.70. – P.89-94.
18. Smirnova O., Keda Ju., Krjukova I. et al. // Europ. J. Endocrinol. – 1994. – V.130. – Suppl. 2. – P.02-06.
19. Smith T.I., Bahn R.S., Gorman C.A. // Endocrinol. Rev. – 1989. V.10. – P.366-391.
20. Tallstedt L., Lundell G., Taube A. // Acta Endocrinol. – 1993. – V.129. – P.147-150.
21. Wall G.R., Boucher B.A., Salvi M. et al. // J. Clin. Immunol. Immunopathol. – 1993. – V.68. – P.1-8.
22. Weetman A.P. // Lancet. – 1991. – V.8. – P.25-28.
23. Wengrowicz S., Puig Domingo M., Pigner S. et al. // J. Endokrinol. Invest. – 1998. – V.21. – Suppl.4. – P.67.
24. Weightman D., Perros P., Sherif I. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. – 1991. – V.97, №2/3. – P.197-201.
25. Wiersinga W.M. // Thyroid International. – 1997. – V.3. – P. 3-15.
26. Wnsa B., Mandahl A., Karisson F. // Acta Endocrinol. – 1993. – V.128. – P.156-160.

НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ СОКРАТИТЕЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М.В. Руденко, В.Т. Селиваненко
МОНИКИ

В настоящее время достаточно четко определены показания и противопоказания к оперативному лечению пороков сердца, способы хирургической коррекции, отработано анестезиологическое пособие, показаны механизмы адаптации сердца к новым гемодинамическим условиям. Однако до последнего времени остаются дискуссионными вопросы оценки адекватности реконструктивных операций и сократительной функции сердца в раннем послеоперационном периоде.

Оценка сократительного состояния миокарда на всех этапах кардиохирургического вмешательства с целью поддержания адекватного кровообращения является одной из основных задач анестезиологического обеспечения операций на сердце. Это особенно актуально при операциях на открытом сердце, когда несвоевременная или недостаточная информация о состоянии сердечно-сосудистой системы может повлечь за собой развитие тяжелых осложнений [1,2,4].