

холестеринового обмена. Автореф. канд. дисс., Алма-Ата, 1955.— 12. Харамоненко С. С., Ракитянская А. А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии. Минск, Беларусь, 1974.— 13. Кейтс М. Техника липидологии. М., Мир, 1975.— 14. Copley A., Scott Blaiieg, Glowek F. Kolloid Z., 1960, 168, 2.— 15. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G. J. Biol. Chem., 1957, 226, 497.— 16. Hess E. a. o. J. clin. Invest., 1957, 36, 4.

Поступила 10 апреля 1979 г.

ОБЗОР

УДК 616.441—006.5—06:616.441—008.61—092

ПАТОГЕНЕЗ ДИФфуЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

М. И. Балаболкин

(Москва)

Несмотря на то, что с момента описания диффузного токсического зоба (болезни Базедова, Перри, Грэвса) прошло более 150 лет, патогенез этого заболевания остается все еще не достаточно ясным. В многочисленных руководствах и монографиях, посвященных этому заболеванию, указывается на роль инфекции как одного из возможных этиологических факторов [2, 5]. Вместе с тем существует также мнение, что основной причиной диффузного токсического зоба является психическая травма [2, 4].

Предполагалось, что влияние центральной нервной системы на щитовидную железу при диффузном токсическом зобе опосредуется через гипоталамус и переднюю долю гипофиза, а именно через тиреотропный гормон (ТТГ). Однако накопленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что роль тиреотропного гормона в патогенезе этого заболевания невелика, а вернее — вовсе отсутствует. Определение уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови больных радиоиммунологическим методом подтвердило, что при этом заболевании концентрация тиреотропина в крови не превышает норму или даже снижена. Гистологическое исследование передней доли гипофиза при диффузно-токсическом зобе показывает, что количество тиреотропов (клеток, продуцирующих тиреотропный гормон) при этом заболевании уменьшено [23]. И, наконец, клиницисты довольно часто встречаются с ситуацией, когда передозировка анти тиреоидных препаратов, применяемых в терапии диффузно-токсического зоба, приводит к увеличению размеров зоба, что является результатом повышенной секреции тиреотропного гормона передней долей гипофиза. Это свидетельствует, что механизм обратной связи при данном заболевании остается не нарушенным. И действительно, применение тиреоидных гормонов в этом случае приводит к снижению уровня тиреотропного гормона и уменьшению размеров зоба.

Известно, что в норме применение трийодтиронина в дозе 100—120 мкг/сут (или тиреоидина в дозе 0,1—0,15 в сут) в течение 7 дней приводит к уменьшению поглощения ^{131}I щитовидной железой более чем на 50% от исходного уровня. При диффузном токсическом зобе, несмотря на интактность обратной связи, поглощение радиоактивного йода после приема трийодтиронина не снижается, из чего следует, что при этом заболевании деятельность щитовидной железы регулируется не тиреотропным гормоном, а каким-то другим веществом.

В 1956 г. Адамс и Рурвес обнаружили в сыворотке крови больных, страдающих диффузным токсическим зобом, длительно действующий стимулятор щитовидной железы (Long-acting thyroid stimulator — LATS, ЛАТС). Однако прошло более 5 лет, прежде чем этот факт привлек внимание ученых. И вот тогда начались многочисленные исследования по выяснению структуры ЛАТС, его действия и содержания в сыворотке крови при различных патологических состояниях щитовидной железы.

Оказалось, что ТТГ и ЛАТС отличаются друг от друга по многим характеристикам. Так, при исследованиях на мышах пик действия ТТГ на щитовидную железу выявлялся через 2—3 ч, а ЛАТС — через 10—12 ч [26]; ТТГ относится к белкам, и его молекулярная масса равна 28 000, ЛАТС является иммуноглобулином класса G, его молекулярная масса — 150 000; ТТГ образуется в тиреотрофах передней доли гипофиза, ЛАТС — в лимфоцитах [13].

Уровень ТТГ в сыворотке крови удается понизить применением тиреоидных гормонов, в то время как повышенный уровень ЛАТС в сыворотке крови уменьшается под влиянием высоких доз глюкокортикоидов [37]. Однако на функцию щитовидной железы оба вещества оказывают одинаковое действие — стимулирующее.

Исследования показали, что ЛАТС обнаруживается не у всех больных с диффузным токсическим зобом. По данным Бастенье и соавт. [13b], содержание ЛАТС в сыворотке крови повышено лишь у 30—60% страдающих этим заболеванием и у 80—90% больных, у которых оно сочетается с экзофтальмом и претибиальной микседемой.

Более того, количество ЛАТС в сыворотке крови не коррелирует ни с тяжестью гипертиреоза, ни с проявлениями офтальмопатии.

Таким образом, эти данные четко показали, что ЛАТС не является той субстанцией, которая ответственна за развитие диффузного токсического зоба.

Представляет интерес сообщение Дониак и соавт. [19], которые в течение 8 лет наблюдали 2 монозиготных женщин, одна из которых страдала диффузным токсическим зобом, прогрессирующим экзофтальмом и бронхиальной астмой, а другая — нетоксическим зобом Хашимото (аутоиммунным тиреоидитом), бронхиальной астмой и ревматоидным артритом. В сыворотке крови обеих больных был обнаружен ЛАТС. Наличие тиреоидстимулирующего иммуноглобулина Γ у больной с аутоиммунным тиреоидитом при отсутствии каких-либо клинических симптомов диффузного токсического зоба являлось, по мнению авторов, свидетельством общего иммунологического дефекта и возможности участия генетического фактора в этиологии этих двух заболеваний.

Эти и другие исследования позволили предположить, что диффузный токсический зоб, подобно аутоиммунному тиреоидиту, является аутоиммунным заболеванием.

При диффузном токсическом зобе как в щитовидной железе, так и в орбитальных и периорбитальных тканях наблюдаются лимфоцитарная и крупноклеточная (плазматическая) инфильтрация. В ткани щитовидной железы обнаруживают иммуноглобулины группы M , Γ и E . Почти постоянно выявляется увеличение и гиперплазия лимфатических узлов, тимуса, селезенки, а в периферической крови определяется лимфоцитоз. Перечисленные признаки указывают на то, что при диффузном токсическом зобе в патологический процесс вовлекается система, отвечающая за иммунные процессы в организме.

Исследованиями в этом направлении способствовали успехи общей иммунологии конца 60-х — начала 70-х годов, когда была изучена роль T - и B -лимфоцитов в иммунитете, открыты T -супрессоры, сывороточный блокирующий фактор, иммунологическая толерантность, что послужило основанием создания клонально-селекционной теории иммуногенеза. T -лимфоциты составляют 60—80% от общего количества лимфоидных клеток в периферической крови. Они образуют разнообразные медиаторы — лимфокины и способствуют разрушению клеток-мишеней [1, 3]. T -лимфоциты отвечают за клеточно-опосредованный иммунитет и не образуют антител. Среди T -лимфоцитов различают T -хелперы (помощники), T -киллеры (убийцы), или цитотоксические клетки, и T -клетки, ответственные за гиперчувствительность замедленного типа.

Один из подтипов T -лимфоцитов имеет дополнительную функцию иммуноугнетения (иммуносупрессии, подавления антителообразования). Клетки этого подтипа назвали T -супрессорами, а их функцию — «иммунологическим выживанием» [12, 30]. T -супрессоры угнетают сестринские клетки лимфоцитов, появившиеся вследствие усиленного мутирования лимфоидных клеток или их предшественников — так называемые «форбидные», или «запрещенные», клоны иммунокомпетентных клеток.

B -лимфоциты образуются в костном мозге и отвечают за образование антител. На клеточной мембране B -лимфоцитов обнаруживают иммуноглобулины M , Γ , E , D . Для выполнения своей функции B -лимфоциты требуют кооперативной роли T -лимфоцитов (T -хелперов).

Аутоиммунное заболевание возникает в случае дефекта или ослабления функций механизмов, контролирующих пролиферацию и дифференцировку потенциально «форбидных» («запрещенных») клонов лимфоцитов [15]. Такие «форбидные» клоны появляются в популяции тимоцитов и в отсутствие каких-либо специальных стимуляторов. В нормальных физиологических условиях «форбидные» клоны подавляются либо программированными супрессорами T -лимфоцитов, либо блокирующим фактором, либо аутоантигеном (или сочетанным действием всех перечисленных факторов) при участии неспецифических естественных иммунодепрессантов типа α_2 -глобулина.

Наряду с T - и B -лимфоцитами в этом процессе участвуют T -киллеры, которые выполняют свою функцию неспецифическим способом; их действие проявляется после начальной фазы иммунологической реакции.

Исследования иммунологии заболеваний щитовидной железы получили широкое развитие после опубликования Дониаком и Руати (1957) данных о наличии антител к щитовидной железе в сыворотке крови больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом Хашимото. Дальнейшие исследования в этом направлении показали, что антитела встречаются не только при аутоиммунном тиреоидите, но и при диффузном токсическом зобе; впрочем, при последнем концентрация их в сыворотке крови значительно ниже. При этих нарушениях функций щитовидной железы обнаруживаются антитела как к тиреоглобулину, так и к коллоидным компонентам, микросомам и ядерным компонентам тиреоидной клетки [9].

Как указывалось выше, сами антитела не являются цитотоксическими, но могут проявлять такие свойства при кооперации с T -лимфоцитами.

Более важную роль в патогенезе диффузно-токсического зоба играют тиреоидстимулирующие иммуноглобулины. Обнаружение в сыворотке крови больных, страдающих диффузным токсическим зобом, длительно действующего стимулятора щитовидной железы (ЛАТС) побудило провести всестороннее исследование его. Было установлено, что ЛАТС образуется лимфоцитами (преимущественно плазматическими клетками). Однако отсутствие корреляции между уровнем ЛАТС в сыворотке крови и тя-

жестью течения диффузного токсического зоба позволило предположить существование других, кроме ЛАТС, тиреостимулирующих иммуноглобулинов [34].

Продолжая поиски, Адамс и соавт. обнаружили в сыворотке крови больных диффузным токсическим зобом еще одно вещество, обладающее способностью оказывать стимулирующее действие на щитовидную железу и также являющееся иммуноглобулином. Оно получило название ЛАТС-протектора [7]. Связываясь с соответствующим антигеном щитовидной железы человека, ЛАТС-протектор угнетает связывание ЛАТС с антигенными рецепторами железы, т. е. как бы предохраняет (защищает) ЛАТС от нейтрализации его экстрактами щитовидной железы [8, 32].

Шишиба и соавт. (1978), модифицировав метод определения ЛАТС-протектора, повысили его чувствительность в 4—8 раз, что позволило определять его уровень в сыворотке крови больных в период их лечения. Наряду с этим исследованиями Онаи и соавт. (1973) установлено, что сыворотка крови ЛАТС-отрицательных больных диффузным токсическим зобом содержит вещество, стимулирующее щитовидную железу человека (стимулятор щитовидной железы человека, НТС). В основе примененного ими метода лежит подсчет количества капелек внутриклеточного коллоида в срезах щитовидной железы человека, используемый как показатель функциональной активности железы.

Изучая влияние выделенных из сыворотки крови больных диффузным токсическим зобом иммуноглобулинов на активность аденилатциклазы в клетках щитовидной железы, Оргиази и др. [29] выделили иммуноглобулин Г, который усиливал активность аденилатциклазы и увеличивал образование ц-АМФ.

Тиреостимулирующие иммуноглобулины обнаруживаются также при исследовании другим методом, основанным на способности иммуноглобулинов вызывать вытеснение (угнетение) и замещение ЛАТС или ТТГ из мембран клеток щитовидной железы [9, 25]. Используя эту методику, О'Донел и соавт. (1978) выявили активность, угнетающую связывание ТТГ с рецептором, у 76% нелеченных больных, страдающих диффузным токсическим зобом; еще у 20 нелеченных больных эта активность была менее выражена, но все же оказалась выше, чем во взятых из банка крови сыворотках практически здоровых лиц. Согласно данным многочисленных исследований, тиреостимулирующие иммуноглобулины выявляются у 90—100% нелеченных больных, страдающих диффузным токсическим зобом [21, 35, 38 а]. Кроме того, было показано, что тиреостимулирующие антитела, находящиеся в сыворотке крови больных диффузным токсическим зобом, реагируют не только с щитовидной железой человека, но способны стимулировать *ин vitro* щитовидную железу собаки, морской свинки и быка [38б].

Наличие тиреостимулирующих иммуноглобулинов у больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, а также у больных диффузным токсическим зобом в периоде ремиссии [31] позволило высказать предположение, что при определенных состояниях в сыворотке крови содержится антитела, которые угнетают связывание рецептора с ТТГ, но сами по себе не оказывают стимулирующего влияния на функцию щитовидной железы.

Таким образом, наличие в сыворотке крови больных различных тиреостимулирующих иммуноглобулинов не объясняет полностью патогенез диффузного токсического зоба. Надо полагать, что в механизме его развития большое место занимает клеточно-опосредованный иммунитет.

Ламки и соавт. обнаружили, что при диффузном токсическом зобе проба на угнетение (ингибцию) миграции лимфоцитов (т. е. тест на наличие клеточно-опосредованного иммунитета) положительна [24]. По данным Вольпе, при диффузном токсическом зобе положительна проба на угнетение миграции лимфоцитов с тиреоидным антигеном [36 а]. Кроме того, антиген щитовидной железы больных с диффузным токсическим зобом и антиген из ретроорбитальных мышц больных офтальмопатией при применении их в пробе на ингибцию миграции лимфоцитов по-разному проявляют себя [27]. Все это свидетельствует, что аутоиммунные реакции, приводящие к развитию диффузного токсического зоба и офтальмопатии, опосредуются различными антигенами.

Было показано, что иммуноглобулины, находящиеся в сыворотке крови больных, страдающих диффузным токсическим зобом и офтальмопатией, могут приводить в опытах на животных к развитию экспериментального экзофтальма [22]. Эти и другие данные послужили основанием для предположения [36б], что диффузный токсический зоб и офтальмопатия являются двумя различными органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, которые часто встречаются вместе, но могут развиваться как самостоятельные заболевания.

Итак, накоплены многочисленные экспериментальные и клинические доказательства того, что диффузный токсический зоб является аутоиммунным заболеванием с врожденным дефектом в системе иммунологического выживания, которая непосредственно связана с деятельностью супрессоров Т-лимфоцитов. Аоки (1978) показал, что при диффузном токсическом зобе значительно снижена супрессорная активность мононуклеарных клеток периферической крови, подобно тому, что выявляется у больных, страдающих системной красной волчанкой. При изучении функции щитовидной железы у детей, у которых один из родителей страдал диффузным токсическим зобом, установлено, что в этой группе заболевания щитовидной железы встречаются в два раза ча-

ще, чем у детей контрольной группы, а с возрастом частота нарушения функции щитовидной железы у них прогрессивно увеличивается, что указывает на нарушение у этих детей иммунологической системы организма [17].

В соответствии с теорией Вольпе (1977), в организме, имеющем дефект в системе иммунологического выживания, возникающие форбидные (запрещенные) клоны лимфоцитов выживают. Эти лимфоциты способны взаимодействовать с органоспецифическим антигеном щитовидной железы как непосредственно, так и через хелперов. В результате такого взаимодействия в иммунологический процесс вовлекаются В-лимфоциты, продуцирующие в свою очередь тиреоидстимулирующие иммуноглобулины (антитела). Последние, взаимодействуя с рецепторами ТТГ, расположенными на плазмменных мембранах клеток щитовидной железы, приводят к повышению функции щитовидной железы и клинической картине тиреотоксикоза.

Образовавшийся на мембране клеток щитовидной железы комплекс антиген — антитело обладает цитотоксическими свойствами и приводит к еще большему повреждению щитовидной железы. Возникает как бы замкнутая патологическая цепная реакция, конечным результатом которой является диффузный токсический зоб. Остаются неясными некоторые детали аутоиммунных процессов при этом. Однако многочисленные исследования, проводимые в настоящее время во многих лабораториях мира, позволяют уточнить эти вопросы в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бройдз Б. Д. Успехи совр. биол., 1977, 2 (5).— 2. Хавин И. Б. Щитовидная железа (клиника ее функциональных и воспалительных расстройств). М., Медицина, 1967.— 3. Михайлова А. А., Петров Р. В. кн.: Общие вопросы патологии. М., 1977, 5.— 4. Шерешевский Н. А. Тиреотоксикозы. М., Медицина, 1962.— 5. Ясиновский М. А., Печеная Р. В. Пробл. эндокринол., 1959, 3.— 6. Adams D. D., Purves H. D. Proc. Univ. Otago med. School., 1956, 34, 11.— 7. Adams D. D., Kennedy T. H. J. Clin. Endocr., 1971, 33, 47.— 8. Adams D. D., Kennedy T. H., Stewart R. D. H. Brit. med. J., 1974, 2, 199.— 9. Adams D. D., Ibbertson H. K., Dirmikis S. Lancet. 1975, 1, 1201.— 10. Aldkofer F., Schleusener H. e. o. Acta Endocrinol., 1973, 73, 483.— 11. Aoki N. In: Abstracts of 60 Annual Meeting of the American Endocrine Society. Miami, 1978, 77.— 12. Asherson G. L., Zembala M. Brit. med. Bull., 1976, 32, 152.— 13. Bastenie P. A., Bonnyns M., Vanhaelst L. a) In: Thyrotoxicosis. Edinburgh and London, 1967, 40; b) Ibid., 1967, 48.— 14. Beall G. N., Chopra I. J. a. o. J. Clin. Endocr., 1978, 47, 967.— 15. Burnet F. M. Nature, 1971, 232, 230.— 16. Calder E. A., Urbaniak S. J., Penhale W. J. Clin. Exp. Immunol., 1974, 18, 579.— 17. Carey C. R., Skosey C. a. o. In: Abstracts of 60 Annual Meeting of the American Endocrine Society. Miami, 1978, 78.— 18. Doniach D., Roitt I. M. J. Clin. Endocr., 1957, 17, 1293.— 19. Doniach D., Roitt I. M. a. o. In: Thyrotoxicosis. Edinburgh and London, 1967.— 20. O'Donnell J., Trokoudes K. a. o. J. clin. Endocr., 1978, 46, 770.— 21. Endo E., Kasayi K. a. o. Ibid., 1978, 46, 734.— 22. Etienne J., Kohn L. D., Winand R. J. In: Thyroid Research. Amsterdam, 1976.— 23. Ezrin C., Murray S. Cytologie de l'Adenohypophyse. Paris, 1963.— 24. Lamki I., Row V. V., Volpe R. J. Clin. Endocr., 1973, 36, 358.— 25. Mukhtar E. D., Smith B. R., Pyle G. A. Lancet, 1975, 1, 713.— 26. Munro D. S., Browh J. a. o. In: Thyrotoxicosis. Edinburgh and London, 1967.— 27. Munro R. E., Lamki I., Row V. V. J. Clin. Endocr., 1973, 37, 286.— 28. Onaya T., Kotania M. a. o. Ibid., 1973, 36, 859.— 29. Orgiazzi J., Wilhams D. E. a. o. Ibid., 1976, 42, 341.— 30. Pierce C. W., Peavy D. L., Tadakuma T. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, 256, 365.— 31. Schleusener H., Kotulla P. a. o. J. Clin. Endocr., 1978, 47, 379.— 32. Shishiba Y., Shimizu S., Yoshimura S. Ibid., 1973, 36, 517.— 33. Shishiba Y., Miyachi Y. a. o. Ibid., 1978, 46, 841.— 34. Solomon D. H., Chopra I. J. Mayo Clinic Proc., 1972, 47, 803.— 35. Strakoseh C. R., Joyner D., Wall J. R. J. Clin. Endocr., 1978, 47, 361.— 36. Volpe R. a) New Engl. J. Med., 1972, 287, 1251; b) Ann. Intern. Med., 1977, 87, 86.— 37. Werner S. C. In: Thyrotoxicosis. Edinburgh and London, 1967.— 38. Zakarija M., McKenzie J. M. a) In: Abstracts of 60 Annual Meeting of the American Endocrine Society. Miami, 1978, 104; b) J. Clin. Endocr., 1978, 47, 249.

Поступила 3 апреля 1979 г.