

содержания субпопуляции Т-супрессоров с увеличением ИРИ, что потребовало проведения повторного курса терапии Т-активин в режиме "начального этапа".

Изучение гормонального статуса показало достаточно высокое по сравнению с контролем ($p < 0,05$) содержание базального и стимулированного уровня С-пептида ($p < 0,05$). Доза экзогенного инсулина через 2 года от начала иммуномодулирующей терапии составляла 0,4 ЕД/кг массы тела, в контрольной группе — 0,6–0,8 ЕД/кг массы тела при уровне Hb A_{1c} около 7 % в обеих группах.

Таким образом, результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что в дебюте СД I типа наиболее выраженные изменения иммунологических показателей выявляются в Т-клеточном звене иммунитета; они связаны с дефицитом содержания субпопуляции Т-супрессоров. Включение в комплексную терапию СД I типа Т-активина приводило к выравниванию дисбаланса в соотношении Т-хелперы/Т-супрессоры за счет преимущественного повышения содержания Т-супрессоров с нормализацией ИРИ. В гормональном же статусе определялось повышение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, сохраняемое на достаточно высоком уровне в течение 2 лет наблюдения. Следует отметить, что иммуногормональный эффект терапии Т-активин достигался только при длительной поддерживающей терапии.

Отсутствие корреляции между иммунологическими (периоды отрицательной динамики) и гормональными (положительная динамика) показателями в течение 2 лет терапии Т-активин дает возможность предположить, что тимические препараты, помимо чисто иммунокорригирующего эффекта, обладают метаболической активностью, результатом которой является стимуляция про-

цессов репаративной регенерации β-клеток поджелудочной железы.

Имеющиеся данные литературы о воздействии гормонов тимуса на функциональное состояние эндокринных желез и обмен веществ (липидный, углеводный — инсулиноподобное действие, изменение активности ферментов цикла Кребса, пентозофосфатного цикла, метаболизм ксенобиотиков и др.) делают данное предположение вполне допустимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арион В. Я. // Итоги науки и техники. Иммунология. — М., 1981. — Т. 9. — С. 10–50.
2. Хаитов Р. М., Дедов И. И., Брыкова С. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 2. — С. 8–12.
3. Eisenbarth G. S. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 1360–1368.
4. Immunotherapy of Type I Diabetes / Ed. D. Andreani. — Chichester, 1989.

Поступила 18.11.96

V. I. Novikov, V. A. Shostak — TACTIVIN IN COMBINED THERAPY OF TYPE I DIABETES MELLITUS

Summary. The effects of tactivin on the time course of immunohormonal, metabolic, and clinical parameters were studied in patients with newly diagnosed type I diabetes ($n = 50$, aged 17 to 35, followed up for 2 years; controls: 20 patients with type I disease treated traditionally). An appreciable decrease of basal and stimulated levels of C-peptide, shifted T-helper to T-suppressor ratio caused by a decrease of T-suppressor level, and an increase of the immunoregulatory index were observed at the debut of type I diabetes; these shifts gave grounds sufficient to prescribe tactivin. Tactivin therapy for 2 years led to a decrease of the T-helper/T-suppressor imbalance due to an increase of the T-suppressor content, normalization of IRI, increase of the basal and stimulated C-peptide levels, normalization of HbA_{1c} at a daily insulin dose of 0.4 U/kg, and a stable course of the disease. In the controls the immune parameters and hormones did not normalize, daily insulin dose was 0.6 U/kg, and the disease course unstable. Hence, tactivin not only corrected the immunity, but metabolism as well, which resulted in stimulation of repair regeneration of pancreatic β-cells.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.441-092:612.017.11-097-078.33

В. И. Кандрор, И. В. Крюкова, С. И. Крайнова, Н. А. Мкртумова, Ю. М. Кеда, Н. Ю. Свириденко, Э. Н. Базарова, Н. В. Латкина

АНТИТИРЕОИДНЫЕ АНТИТЕЛА И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

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

Более 40 лет назад, в 1956 г., в сыворотке крови больных тиреозидом Хашимото были обнаружены антитела к тиреоглобулину [16], а в сыворотке больных с болезнью Грейвса — длительно действующий тиреозидный стимулятор (LATS) [9]. Таким образом, можно отметить юбилей создания концепции аутоиммунных тиреозидных заболеваний, в патогенезе которых важнейшую роль играют аутоантитела к тем или иным антигенам ткани щитовидной железы.

В настоящее время существуют разногласия по поводу классификации аутоиммунной тирео-

идной патологии. Если ряд авторов вообще не разграничивают диффузный токсический зоб и хронический лимфоцитарный тиреозидит, считая, что их разные клинические проявления составляют единый спектр с нечетким переходом от одних к другим, то большинство исследователей все же настаивают на дифференцировке этих состояний, различая их не только по клинике, но и по генетическим маркерам, патогенезу и морфологической картине тиреозидной ткани, не говоря уже о способах терапии [21].

Что касается диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса или базедова болезнь), то, как известно, после долгих споров относительно природы LATS пришли, наконец, к заключению о роли специфических антирецепторных аутоанти-

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований.

тел как непосредственной причины активации функции щитовидной железы [22]. В настоящее время расшифрована структура рецептора тиреотропина (ТТГ) на поверхностной мембране тиреоцитов и установлены те антигенные детерминанты этого белка, с которыми взаимодействуют антирецепторные (в частности, тиреостимулирующие) антитела [17].

Применительно к антирецепторным тиреоидным аутоантителам возникают 2 вопроса. Первый из них связан с методикой их выявления. Чтобы быть уверенным, что сывороточные антитела данного больного действительно оказывают тиреостимулирующее действие, необходимо показать, что под их влиянием в препаратах тиреоидной ткани возникает активация синтеза и секреции тироксина. Одним из наиболее ранних и убедительных показателей соответствующих изменений является накопление цАМФ в клетках щитовидной железы [5, 15]. По нашим данным [8], тиреостимулирующие антитела (ТСА), согласно этому критерию, присутствуют в сыворотках практически 100 % больных с диффузным токсическим зобом до начала лечения.

Определение уровня цАМФ в тиреоидных препаратах — задача непростая и недешевая. Чтобы обойти эти трудности, предложен другой метод определения антирецепторных тиреоидных антител — по их связыванию с рецепторными препаратами, вследствие чего возникает препятствие для связывания такими препаратами меченого ТТГ (так называемые ТВП). Именно этот принцип лежит в основе многих коммерческих наборов для определения антирецепторных тиреоидных антител [18]. Как уже отмечалось, рецептор ТТГ обладает не одной, а несколькими антигенными детерминантами, в силу чего с ним могут взаимодействовать (связываться) не только те антитела, которые активируют рецептор (ТСА), но и те, которые блокируют его или вообще не оказывают влияния на функцию щитовидной железы [12]. Поэтому методы, основанные на регистрации связывания ТТГ рецепторами в присутствии сыворотки больного или выделенных из нее иммуноглобулинов, оказываются достаточно неспецифичными и, выявляя антирецепторные антитела не только при диффузном токсическом зобе, но и, например, при первичной микседеме [13], не позволяют разграничить прямо противоположные состояния щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз). Неидентичность ТВП и ТСА (т. е. антирецепторных аутоантител, определяемых разными методами) доказывается, в частности, отсутствием корреляции между результатами их определения у одних и тех же больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [7].

Вторая важная проблема — это присутствие ростстимулирующей активности в препаратах ТСА. Эта проблема до сих пор не решена. Ее анализ позволяет поставить принципиальный вопрос о том, достаточна ли активация функции органа (в данном случае щитовидной железы) для стимуляции пролиферации его клеток [1]. Накапливается все больше данных, позволяющих усомниться в "ростовом" эффекте даже самого ТТГ, не говоря уже о ТСА. Не исключено, что стимуляция функции железы просто повышает ее чувствительность к другим ростстимулирующим факто-

Частота выявления (в %) различных антирецепторных аутоантител при диффузном токсическом зобе и хроническом лимфоцитарном тиреоидите

Нозологическая форма	ТВП	ТСА	АМАТ		АТТГ*
			всего	> 1 : 1000	
Тиреоидит Хашимото	12	10	90	70	53
Диффузный токсический зоб	88	96	85	30	38
Контроль	0	0	4	0	6

* Антитела к тиреоглобулину.

рам, в частности к инсулиноподобному фактору роста-1, которые и определяют разрастание тиреоидной паренхимы через собственные рецепторы [19]. Поэтому можно предположить существование у больных с зобом (и не только токсическим) отдельного вида ростстимулирующих антител, которые взаимодействуют с иными рецепторами, а не с рецепторами ТТГ. Возможно, этим объясняется тот факт, что активность ТСА в сыворотке при болезни Грейвса, грубо коррелируя с концентрацией тиреоидных гормонов в крови, не коррелирует с размерами щитовидной железы больных [7].

Ситуация с диффузным токсическим зобом в определенном смысле проще, чем с другим аутоиммунным тиреоидным заболеванием — тиреоидитом Хашимото и его многочисленными вариантами. Дело в том, что среди антител, присутствующих в сыворотках крови больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, практически нет таких, которые обладали бы столь же отчетливой функциональной активностью, как ТСА. Да это и трудно было бы ожидать, поскольку для тиреоидита Хашимото сдвиги в секреции тиреоидных гормонов далеко не столь очевидны, как для болезни Грейвса. Клиническая симптоматика тиреоидита лишь на определенном этапе развития заболевания характеризуется признаками гипотиреоза, а повышение уровня тиреоидных гормонов в крови (с явлениями гипертиреоза) находят не более чем у 5 % соответствующих больных. У большинства же из них при первичном обращении регистрируется эутиреоз. Гипотиреоз при тиреоидите Хашимото — следствие скорее морфологических изменений в щитовидной железе (т. е. простой убыли ее функционирующих элементов), чем специфического нарушения синтеза и секреции тиреоидных гормонов.

Какие же из антител, присутствующих в сыворотках больных хроническим тиреоидитом, могли бы играть основную роль в патогенезе этого заболевания? Очевидно, здесь в первую очередь следует искать те антитела, которые обладают способностью лизировать клетки щитовидной железы (т. е. дают цитотоксический эффект), а не те, которые изменяют функциональную активность этих клеток.

Среди широкого спектра антирецепторных аутоантител, обнаруживаемых при тиреоидите Хашимото, частотой своего выявления и высоким

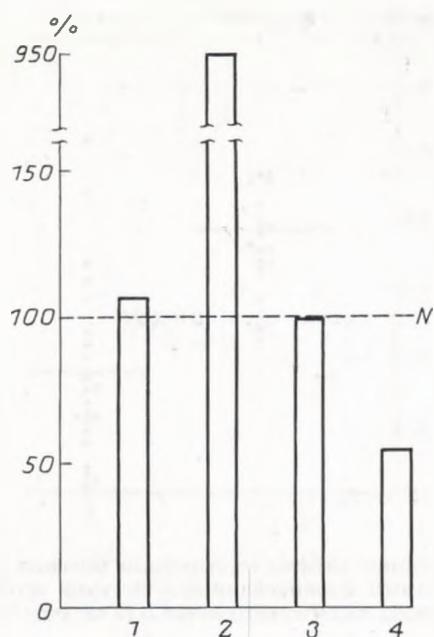


Рис. 1. Изменение уровня цАМФ в изолированных тиреоцитах под влиянием иммуноглобулинов, выделенных из сывороток лиц с ювенильной струмой (в %).

1 — базальный уровень цАМФ; 2 — после инкубации с ТТГ; 3 — после инкубации с иммуноглобулинами здоровых лиц (100 %); 4 — после инкубации с иммуноглобулинами из сывороток подростков с ювенильной струмой.

титром отличаются так называемые антимикросомальные антитела — АМАТ [3] (см. таблицу).

Особенность АМАТ заключается в том, что они фиксируют комплемент и тем самым способны лизировать тиреоциты. Конечно, в гибели клеток щитовидной железы при тиреоидите повинны далеко не только комплементфиксирующие цитотоксические антитела. Здесь наверняка имеют место и прямые взаимодействия между иммунocyтами и тиреоцитами, а также антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность [10]. Однако само существование комплементфиксирующих антитиреоидных антител указывает на их роль в патогенезе разрушения клеток щитовидной железы. Как показывают данные, приведенные в таблице, и частота выявления и особенно титры АМАТ при тиреоидите Хашимото определенно выше, чем при болезни Грейвса.

В последние годы доказано, что основным антигеном микросомальной фракции тиреоцитов является фермент тиреоидная пероксидаза (ТПО) [14]. Это позволяет предположить, что роль АМАТ не ограничивается лишь лизисом тиреоидных клеток, но распространяется и на их функцию. Действительно, ТПО — ключевой фермент гормонотенеза в щитовидной железе, и его изменение под влиянием АМАТ могло бы обуславливать гипотиреоз. Таким образом, гипотиреоз, являющийся частым исходом хронического лимфоцитарного тиреоидита, мог бы быть следствием не только убыли функционирующих тиреоцитов, но и снижения синтеза гормонов в них. В связи с этим интересно отметить, что популяция АМАТ по своей цитотоксичности оказывается гетерогенной. Как показано в нашей лаборатории [4], не все сыворотки, содержащие АМАТ, обладают способностью лизировать тиреоциты в присутствии комплемента. Таким образом, не исключено, что значение АМАТ (или, что то же самое, антител к

ТПО) в развитии гипотиреоза при хроническом тиреоидите не ограничивается цитотоксическим эффектом, но связано и с прямым нарушением образования тиреоидных гормонов.

Весьма интересна также роль часто обнаруживаемых при аутоиммунных тиреоидных заболеваниях аутоантител к основному белку тиреоидной ткани тиреоглобулину (АТТГ). Эти антитела не фиксируют комплемент и не оказывают цитотоксического действия на клетки щитовидной железы [21]. В то же время показано, что пассивная иммунизация животных антисывороткой к тиреоглобулину или имплантация им гибридомы, секретирующей АТТГ, приводит к возникновению тиреоидита. Установлено также, что АТТГ обладают протеолитической активностью и при инкубации с тиреоглобулином расщепляют его на мелкие фрагменты [20]. Хотя прямые доказательства способности АТТГ проникать в фолликулы щитовидной железы отсутствуют, вышеупомянутые эксперименты на животных, а также присутствие в пораженной аутоиммунным процессом щитовидной железе В-лимфоцитов, синтезирующих АТТГ, не позволяют отвергать такую возможность. Попадая в фолликул, протеолитически активные АТТГ могли бы расщеплять тиреоглобулин и тем самым препятствовать действию на него ТПО, распознающей лишь нативные молекулы этого белка. Следствием опять-таки могло бы быть снижение синтеза тиреоидных гормонов, характерное для поздних стадий хронического лимфоцитарного тиреоидита.

Роль функциональных эффектов антитиреоидных аутоантител в развитии гипотиреоза при тиреоидите Хашимото подтверждается и присутствием в сыворотках многих таких больных так называемых тиреоблокирующих антител (ТБА), которые, взаимодействуя с рецептором ТТГ на поверхности клеток щитовидной железы, не только не стимулируют эти клетки, но, напротив, препятствуют связыванию ими ТТГ (один из видов ТВII) [11]. Мы задались вопросом, не могут ли антитела самостоятельно, т. е. не опосредованно через блокаду эффекта ТТГ, снижать образование цАМФ в тиреоцитах и тем самым тиреоидную функцию? При добавлении к изолированным тиреоцитам фракции иммуноглобулинов (антител), выделенной из сыворотки подростков с ювенильной струмой (в основе которой достаточно часто лежит лимфоцитарный тиреоидит [2]), оказалось, что эти иммуноглобулины (в отличие от ТТГ и иммуноглобулинов, выделенных из сывороток больных с диффузным токсическим зобом) не только не повышают, но, напротив, снижают содержание цАМФ в тиреоцитах человека [6], т. е. **непосредственно** тормозят функциональную активность клеток щитовидной железы (рис. 1). Эти данные позволяют считать ювенильную струму не только фактором риска, но и, вероятно, стадией развития гипотиреоза.

Вернемся к возможности присутствия в сыворотках больных тиреоидитом Хашимото антител, оказывающих прямое цитотоксическое действие на клетки щитовидной железы. В качестве тест-объекта мы использовали "нормальные" тиреоциты, т. е. клетки, изолированные из околоузловой ткани эутиреоидных больных, оперированных по поводу одиночного узла щитовидной железы, по-

сколько получение истинно нормальных клеток (от лиц без тиреоидных заболеваний) практически невозможно.

Вопреки ожиданиям в этих экспериментах нам не удалось обнаружить различий в частоте и степени комплементзависимой цитотоксичности сывороток больных тиреоидитом Хашимото и диффузным токсическим зобом (рис. 2, а). Подавляющее большинство сывороток больных обеих групп обладает комплементзависимой цитотоксичностью в отношении "нормальных" клеток щитовидной железы. Однако если сыворотки в плане цитотоксичности одинаковы, а результат их действия разный (при болезни Грейвса — гиперплазия, а при тиреоидите — убыль числа тиреоцитов), то различия, по-видимому, должны заключаться в самих клетках, на которые действуют эти сыворотки. Действительно, если в качестве тест-объекта использовали не "нормальные" (околоузловые) клетки, а тиреоциты, изолированные из ткани диффузного токсического зоба, то практически половина сывороток больных с болезнью Грейвса как бы утрачивала свою цитотоксичность, тогда как сыворотки больных тиреоидитом полностью сохраняли ее (рис. 2, б).

На наш взгляд, из проведенных экспериментов следует 2 существенных вывода: во-первых, клетки диффузного токсического зоба часто оказываются лишенными тех поверхностных антигенов, через которые реализуется комплементзависимая цитотоксичность антител, заведомо присутствующих в сыворотках соответствующих больных; во-вторых, антитиреоидные цитотоксические антитела способны оказывать свое влияние через разные антигены, поскольку эффект антител из сывороток больных тиреоидитом проявляется даже на клетках, лишенных антигенов, опосредующих цитолитическое действие антител из сывороток больных с токсическим зобом. Это свидетельствует о гетерогенности комплементфиксирующих цитотоксических антител, присутствующих у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Таким образом, тиреоидные клетки больных с диффузным токсическим зобом оказываются защищенными от действия многих цитотоксических аутоантител, присутствующих в собственных сыворотках этих больных.

Как уже отмечалось, такая защита предполагает возможность "сбрасывания" клетками токсиче-

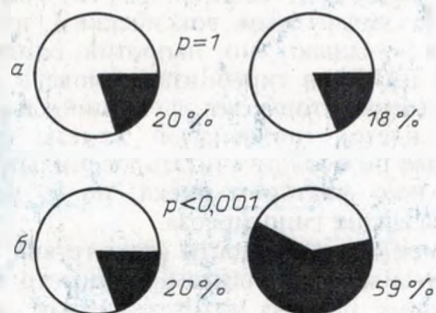


Рис. 2. Частота обнаружения антителозависимой комплемент-опосредованной цитотоксичности в сыворотках больных тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса при тестировании на "нормальных" тиреоцитах (а) и клетках, изолированных из ткани диффузного токсического зоба (б).

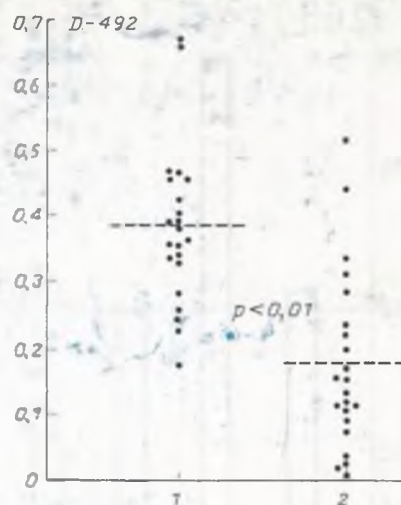


Рис. 3. Связывание антител из сывороток больных с болезнью Грейвса клетками, изолированными из ткани эутиреоидного (1) и диффузного токсического зоба (2) (в ед. опт. пл.).

ского зоба ряда антигенов, опосредующих цитолитический эффект определенных комплементфиксирующих антител. Эту возможность мы проверили путем сравнения связывания антител из сывороток больных с болезнью Грейвса "нормальными" тиреоцитами и клетками, изолированными из ткани диффузного токсического зоба, с помощью модифицированного метода ELISA (рис. 3). Оказалось, что клетки токсического зоба действительно связывают почти вдвое меньшее количество антител из одних и тех же сывороток, чем "нормальные" клетки ($p < 0,01$). Таким образом, механизм защиты клеток токсического зоба от цитолитического действия присутствующих в сыворотке комплементфиксирующих антител действительно мог бы заключаться в снижении числа опосредующих это действие поверхностных антигенов тиреоцитов.

Полученные результаты позволили поставить вопрос о том, является ли такое своеобразие клеток диффузного токсического зоба исходно присущим им свойством (генетически обусловленным) или оно возникает лишь в процессе развития заболевания под действием окружающей среды. Решение этого вопроса требовало постановки модельных экспериментов, в которых "нормальные" тиреоидные клетки были бы поставлены в условия существования клеток токсического зоба. Наиболее очевидными из таких условий являются, во-первых, стимулированность клеток (под действием ТСА) и, во-вторых, их существование в окружении высокой концентрации тиреоидных гормонов.

Стимуляцию "нормальных" тиреоцитов мы осуществляли, инкубируя их с ТТГ, а "тиреотоксическое" окружение имитировали инкубационной средой с высоким содержанием трийодтиронина (рис. 4). Как выяснилось, оба этих условия действительно в некоторой степени уменьшали способность "нормальных" тиреоцитов связывать антитиреоидные антитела из сывороток больных с диффузным токсическим зобом. Однако степень эффекта оказывалась гораздо ниже той, которая была характерной для ситуации *in vivo*, т. е. для

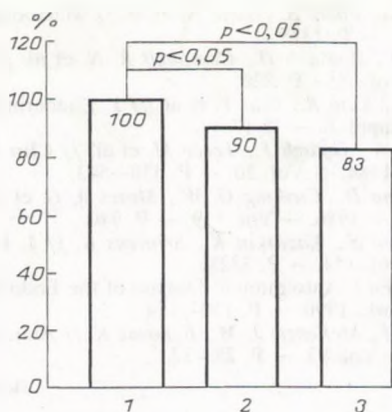


Рис. 4. Связывание антител из сывороток больных с болезнью Грейвса "нормальными" тиреоцитами до (1) и после 72-часовой инкубации со 100 мкЕд/мл ТТГ (2) и 500 нг/мл трийодтиронина (3) (в %).

клеток, выделенных из тиреоидной ткани больных с диффузным токсическим зобом.

Конечно, эти различия могли определяться несовпадением продолжительности действия проверяемых нами факторов *in vivo* и *in vitro*, однако они могли объясняться и тем, что в условиях *in vivo* играют роль факторы, отличающиеся от воспроизведенных нами *in vitro*, в частности прямые межклеточные взаимодействия между иммунocyтами и тиреоцитами. Действительно, предварительные эксперименты показали, что преинкубация "нормальных" тиреоидных клеток с лимфоцитами, выделенными из ткани диффузного токсического зоба, в гораздо большей степени снижала способность тиреоцитов связывать антитела из сывороток больных с токсическим зобом, чем ранее использованные нами воздействия. Все эти данные могут свидетельствовать о том, что "защищенность" клеток токсического зоба от лизирующего эффекта заведомо присутствующих в соответствующих сыворотках комплементфиксирующих антител появляется в процессе развития заболевания и не имеет генетической обусловленности.

Специальная проверка клеточных препаратов почти из 20 диффузных токсических зобов показала, что лишь единичные из них (не более 15 %) сохраняют способность лизироваться комплементфиксирующими антителами сывороток соответствующих больных. Иными словами, устойчивость тиреоцитов диффузного токсического зоба к действию цитотоксических антител является правилом, а не исключением.

В связи с этим открывается возможность практического использования полученных данных. Следует вспомнить, что способностью лизировать клетки токсического зоба обладает большинство сывороток лиц с тиреоидитом Хашимото и лишь немногие из сывороток больных с болезнью Грейвса. Следовательно, эти сыворотки различаются набором цитотоксических аутоантител. Учитывая частую "хашимотизацию" токсического зоба и то обстоятельство, что клиницистам и морфологам не всегда удается четко разграничить эти 2 аутоиммунных заболевания, можно допустить, что те сыворотки больных с болезнью Грейвса, которые сохраняли цитотоксичность по

отношению к клеткам диффузного токсического зоба, были получены у лиц с "хашимотизацией" процесса. Иными словами, если считать "хашимотизацию" токсического зоба этапом эволюции болезни Грейвса, то эта эволюция могла бы заключаться в изменении популяции комплементфиксирующих антитиреоидных антител в сыворотке больного, т. е. в появлении таких цитотоксических антител, против которых клетки токсического зоба оказываются незащищенными и, погибая, создают клиническую и морфологическую картину, свойственную тиреоидиту Хашимото. Следует подчеркнуть, что сама возможность смены популяций антитиреоидных антител в процессе развития и лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (в частности, изменения соотношения между ТСА и ТБА при токсическом зобе) неоднократно доказана. Можно надеяться, что проверка цитотоксических свойств сывороток на клетках диффузного токсического зоба будет способствовать дифференциальной диагностике близких аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

Выводы

1. Присутствующие в сыворотках крови лиц с аутоиммунными тиреоидными заболеваниями антитела, взаимодействующие с рецепторами ТТГ на поверхности тиреоцитов, не исчерпываются ТСА.

2. В сыворотке лиц с болезнью Грейвса могут присутствовать особые ростстимулирующие антитела, обуславливающие гиперплазию клеток щитовидной железы не через рецепторы ТТГ.

3. Гипотиреоз при хроническом лимфоцитарном тиреоидите Хашимото может обуславливаться не только цитолитическим эффектом аутоантител, но и их непосредственным воздействием на образование тиреоидных гормонов (блокадой рецепторов ТТГ, торможением активности ТПО и т. д.).

4. Среди антитиреоидных антител, присутствующих в сыворотке больных тиреоидитом Хашимото, ведущая роль в определении клинической и морфологической картины этого заболевания принадлежит антителам к микросомальному антигену тиреоцитов (ТПО).

5. Популяция сывороточных антител к микросомальному антигену тиреоцитов гетерогенна по своим цитолитическим свойствам.

6. Тиреоциты из ткани диффузного токсического зоба в большинстве случаев лишены антигенов, опосредующих цитолитическое действие комплементфиксирующих антител из сывороток лиц с болезнью Грейвса, но сохраняют способность лизироваться аналогичными антителами из сывороток больных тиреоидитом Хашимото.

7. Устойчивость тиреоцитов из ткани диффузного токсического зоба к действию комплементфиксирующих цитотоксических антител, присутствующих в сыворотках лиц с болезнью Грейвса, возникает в процессе развития заболевания и обуславливается факторами среды, окружающей клетки токсического зоба.

8. Проверка антителозависимой комплементопосредованной цитотоксичности сывороток лиц с аутоиммунными заболеваниями щитовидной

железы на клетках из ткани диффузного токсического зоба может служить дифференциально-диагностическим тестом для разграничения тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса и "хашитоксикоза".

ЛИТЕРАТУРА

1. Кандрор В. И. // Пробл. эндокринолог. — 1988. — № 1. — С. 34—40.
2. Касаткина Э. П., Соколовская В. Н., Ибрагимова Г. В. и др. // Там же. — 1986. — № 2. — С. 9—12.
3. Кедя Ю. М., Крюкова И. В., Кандрор В. И. и др. // Вестн. Рос. АМН. — 1994. — № 2. — С. 33—39.
4. Крайнова С. И., Кандрор В. И. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — № 6. — С. 46—50.
5. Мкртумова Н. А., Крайнова С. И., Свириденко Н. Ю. и др. // Там же. — 1991. — № 3. — С. 12—15.
6. Мкртумова Н. А., Алексеева Р. М., Бурая Т. И. и др. // Там же. — 1994. — № 2. — С. 39—42.
7. Свириденко Н. Ю. Иммунологические аспекты патогенеза диффузного токсического зоба и действия тиреостатической терапии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
8. Свириденко Н. Ю., Мкртумова Н. А., Крайнова С. И. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1991. — № 1. — С. 15—17.
9. Adams D. D., Purves H. D. // Proc. Univ. Otago Med. Sch. — 1956. — Vol. 34. — P. 11—12.
10. Bogner U., Schleusenes H., Wall J. R. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59. — P. 734—737.
11. Chiovato L., Vitti P., Santini F. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 71. — P. 40—45.
12. Konishi J., Jida Y., Endo K. et al. // Ibid. — 1983. — Vol. 57. — P. 544—549.
13. Konishi J., Jida Y., Kosagi K. et al. // Ann. intern. Med. — 1985. — Vol. 103. — P. 26—31.
14. Portmann L., Hamada N., Heinrich G. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61. — P. 1001—1003.
15. Rapoport B., Filetti S., Takai N. et al. // Metabolism. — 1982. — Vol. 31. — P. 1159.
16. Roitt I. M., Doniach D., Campbell R. N. et al. // Lancet. — 1956. — Vol. 2. — P. 820.
17. Sanders J., Kato R., Oda Y. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1996. — Suppl. 6. — P. 17.
18. Sauthgate K., Greagh F., Teece M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1984. — Vol. 20. — P. 539—543.
19. Tramontano D., Cushing G. W., Moses A. G. et al. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119. — P. 940.
20. Tyutiulkova S., Kazatkin K., Srinivas K. // J. Immunol. — 1995. — Vol. 154. — P. 3328.
21. Volpe R. (Ed.). Autoimmune Disease of the Endocrine System. — New York, 1990. — P. 150—154.
22. Zakarija M., McKenzie J. M., Banovac K. // Ann. intern. Med. — 1980. — Vol. 93. — P. 28—32.

Поступила 09.10.96

V. I. Kandrор, I. V. Kryukova, S. I. Krainova, N. A. Mkrтumova, Yu. M. Keda, N. Yu. Sviridenko, E. N. Bazarova, N. V. Latkina — ANTITHYROID ANTIBODIES AND AUTOIMMUNE DISEASES OF THE THYROID

Summary. The significance and mechanisms of action of different antithyroid antibodies in diffuse toxic goiter (Graves' disease) and chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's disease) are analyzed. Antibodies immediately decreasing the level of cAMP in isolated thyrocytes were revealed in the sera of adolescents with juvenile struma, often resulting from lymphocytic thyroiditis. Complement-fixing cytotoxic antibodies are heterogeneous in patients with Graves' diseases and Hashimoto's thyroiditis. Thyrocytes from the tissue of diffuse toxic goiter are resistant to the cytolytic effect of such antibodies from patients with Graves' diseases but not from patients with Hashimoto's thyroiditis. The causes and mechanisms of development of resistance of thyrocytes from diffuse toxic goiter to antibody-dependent complement-mediated cytotoxicity of sera from patients with Graves' disease and the possibility of using this phenomenon as a differential diagnostic test are discussed.

© М. Э. БРОНШТЕЙН. 1997

УДК 616.441-076.5

М. Э. Бронштейн

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Цитологическая диагностика различных заболеваний человека широко применяется в современной медицине, особенно для ранней дооперационной диагностики новообразований разных органов и тканей. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия с последующим микроскопическим исследованием ее цитограммы — одна из интегральных частей диагностической цитологии, в том числе при диагностике заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Методы, используемые для верификации различных вариантов тиреоидной патологии (пальпация, ультразвуковое исследование — УЗИ, сцинтиграфия, биохимические и иммунологические тесты и др.), далеко не всегда позволяют уточнить характер патологических изменений в ЩЖ. Например, холодные узлы (по данным сканирования) лишь в части случаев оказываются злокачественными новообразованиями ЩЖ, как и основная масса узловых зобов у больных из регионов, эндемичных по зобу; в большинстве случаев нет нужды в их оперативном удалении. И только микроскопическое исследование пунктатов ЩЖ, особенно ее узловых образований, позволяет уточнить диагноз и принять адекватное решение о характере лечебных мер. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия ЩЖ относится к неин-

вазивным морфологическим диагностическим средствам, позволяющим практически со 100 % долей вероятности поставить правильный диагноз. Вместе с тем, поскольку ЩЖ является эпителиальным органом, в структурах которого клетки тесно "спаяны" между собой, клеточные связи рвутся с трудом, что крайне затрудняет получение информативного материала для последующего микроскопического исследования. Для облегчения процесса получения материала на иглу, которой производят пункционную биопсию, в Эндокринологическом научном центре РАМН стали наносить насечки на расстоянии примерно 0,5—0,7 см от острого конца иглы (канд. мед. наук А. В. Антонов), что позволяет брать материал, как гарпуном, без аспирации и получать обильный пунктат. При ишемизации пунктируемого участка железы удается получить обильный пунктат практически без примеси периферической крови (канд. мед. наук И. В. Пантелеев). Полученный таким образом материал наносят на обезжиренное предметное стекло и с помощью шлифованного предметного стекла получают мазок (аналогично мазку крови). Высушенные на воздухе мазки окрашивают по Маю—Грюнвальду—Гимзе. Ежегодно мы исследуем от 1,5 до 2,5 тыс. пункционных биопсий от больных с различной па-