© В. И. КАНДРОР, 1999

УДК 616.441

В. И. Кандрор

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТИРЕОИДОЛОГИИ

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

Представлен обзор современных данных в области молекулярных механизмов действия тиреоидных гормонов и патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Подчеркиваются фундаментальное значение исследований в области тиреоидологии и их роль в расшифровке патогенеза наиболее распространенных эндокринных и ряда неэндокринных заболеваний.

Modern reports about molecular mechanisms of the effects of thyroid hormones and the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases are reviewed. The significance of fundamental studies in thyroidology for deciphering the pathogenesis of the most prevalent endocrine and other than endocrine diseases is emphasized.

В последние годы проблемы тиреоидологии приобрели особую актуальность. Многочисленность органов и систем, реагирующих на тиреоидные гормоны (ТГ), включает проблемы тиреоидологии в сферу интересов представителей самых разных медицинских дисциплин, а возрастающая частота заболеваний щитовидной железы среди населения [44] выводит эти проблемы на первый план современной эндокринологии. Действительно, если по тяжести последствий для больного и нагрузке на органы здравоохранения тиреоидная патология и уступает сахарному диабету (который в эндокринологии принято считать проблемой № 1), то по своей распространенности эти заболевания (включая и их скрытые формы) превосходят нарушения углеводного обмена. Учитывая специфическую зависимость ментальных процессов от уровня ТГ в крови, трудно переоценить вред, наносимый тиреоидной патологией интеллектуальному потенциалу общества.

С другой стороны, современная тиреоидология вышла далеко за пределы клинической дисциплины и все больше смыкается с проблемами молекулярной биологии. Исследования глубинных механизмов действия ТГ привели к расширению представлений о структуре генома и о взаимодействии различных путей передачи информации в клетке. Все это крайне затрудняет попытку выделить среди множества внешне далеких друг от друга аспектов тиреоидологии наиболее актуальные и неизбежно обусловливает произвольность такого выделения. Следует отметить также, что среди проблем любой науки (и тиреоидологии в частности) невозможно определить совершенно новые проблемы. Речь, по-видимому, может идти лишь о новом уровне решения давно поставленных жизнью проблем, а поскольку по мере углубления в ту или иную проблему направления и подходы к ее разработке лавинообразно нарастают, невозможно в одной статье (и даже монографии) осветить все аспекты, казалось бы, единой проблемы.

Одной из наиболее подробно разрабатываемых в настоящее время проблем тиреоидологии является проблема механизма действия гормонов, секретируемых фолликулярным эпителием щитовидной железы (В данной статье речь пойдет лишь о йодированных тиронинах, а не о кальцитонине, секретируемом парафолликулярными клетками этой железы.)

Прежде всего необходимо подчеркнуть, что в современной литературе в качестве истинного ТГ рассматривается только 3,3′,5-L-трийодтиронин (T_3), тогда как секретируемый в гораздо больших количествах тетрайодтиронин (L-тироксин, T_4) играет в основном роль прогормона. Действительно, сродство специфических ядерных рецепторов к T_3 на порядок превышает их сродство к T_4 [31].

К 60-м годам сформировалась точка зрения, согласно которой объектом непосредственного действия ТГ в клетке являются митохондрии [20]. Данные о разобщении окислительного фосфорилирования или ослаблении дыхательного контроля [6, 8, 45] позволяли объяснить возрастание потребления кислорода, постоянно регистрируемое при избыточном содержании ТГ в организме. Однако еще J. Tata и соавт. [38] показали, что при введении T_3 тиреоидэктомированным крысам синтез ядерной РНК по времени опережает ускорение митохондриального окисления. В 1972 г. J. Oppenheimer и соавт. [30] впервые обнаружили присутствие в клеточных ядрах мест специфического связывания T_3, которые отвечали всем критериям истинных рецепторов. Ядерные рецепторы T_3 принадлежат к многочисленному семейству гормончувствительных белковых факторов транскрипции [27]. В структуре рецептора различают С-концевой участок, необходимый для связывания лиганда и взаимодействия с другими рецепторами, ДНК-связывающий домен и N-концевой фрагмент с неустановленной функцией. В ДНК-связывающем домене присутствуют 2 аминокислотные последовательности с цистеиновыми остатками, которые хелируют атом цинка ("цинковые пальцы"). Одни из аминокислот этих структур "распознают" специфическую последовательность ДНК, которая связывает рецептор в форме мономера, а другие необходимы для образования димерного рецептора, т. е. той его формы, в которой он способен активировать гены [18]. Характер последовательности ДНК, связы-

вающей рецептор T_3 ("тиреоидчувствительный элемент" — ТЧЭ), играет определяющую роль в позитивном или негативном действии T_3 на экспрессию генов. Рецепторы связываются с ДНК в форме гомо- или гетеродимеров с другими ядерными белками (в частности, с ретиноидным Х-рецептором). T_3 препятствует связыванию гомодимеров (но не гетеродимеров) рецепторов с ДНК. Мутации в T_3-связывающем домене рецептора могут обусловливать тканевую резистентность к ТГ [33]. T_3 оказывает стабилизирующее действие на ДНК-рецепторный комплекс. Все это создает возможность тончайшей регуляции биологических эффектов ТГ в зависимости от конкретных условий.

Рецепторы T_3 кодируются двумя генами. Один из них (α) у человека локализован на хромосоме 17, а второй (β) — на хромосоме 3 [27]. В результате альтернативного сплайсинга мРНК, транскрибирующихся с этих генов, образуется несколько белков — тиреоидные рецепторы (ТР) $TP\alpha_1$, $TP\alpha_2$ и $TP\beta_1$, $TP\beta_2$. $TP\alpha_1$, $TP\beta_1$ и $TP\beta_2$ обладают равной способностью связывать T_3 и взаимодействовать с ТЧЭ генов-мишеней. $TP\alpha_2$ не связывает T_3 и, более того, способен ингибировать действие истинных рецепторов, ингибируя их связывание с ДНК [23]. В разных тканях, в разные периоды развития организма и при разном тиреоидном статусе организма соотношение рецепторных изоформ различно [13]. Синдром низкого уровня T_3 при тяжелых нетиреоидных заболеваниях сопровождается ростом мРНК ТР в тканях, что может иметь компенсаторное значение. Однако свободные ТР репрессируют ряд генов, которые обычно стимулируются T_3 [12], и поэтому увеличение концентрации ТР в таких условиях может не только не компенсировать, но, напротив, усугублять эффект снижения уровня T_3 в отношении некоторых тканей и генов.

Под влиянием ТГ возрастает общее содержание мРНК в тканях, но биологические эффекты T_3 определяются избирательной регуляцией экспрессии отдельных генов. Доказательством прямого влияния T_3 на гены является не только срок возрастания (или снижения) уровня специфической мРНК, но и присутствие в данном гене ТЧЭ, необходимого для проявления биологического эффекта гормона. Среди генов, непосредственно контролируемых T_3, наиболее изучен, вероятно, ген гипофизарного гормона роста крыс [34]. Интересно, что продукция гормона роста под влиянием T_3 возрастает только у зрелых, но не у новорожденных крыс. Отсюда следует, что даже наличие специфического ТЧЭ не гарантирует сохранения чувствительности гена-мишени.

Особый интерес вызывает регуляция T_3 гипофизарных генов, кодирующих субъединицы тиреотропного гормона (ТТГ). Как известно, ТГ не стимулируют, а ингибируют продукцию ТТГ. Это связано с присутствием в генах ТТГ "негативных" ТЧЭ, опосредующих именно ингибирование транскрипции [14]. Таким образом, характер действия гормона определяется не только на рецепторном уровне, но и на уровне строения самого гена-мишени. Имеются данные об ингибировании T_3 экспрессии и гена гипоталамического ТРГ [28].

К другим генам-мишеням ТГ относят гены, кодирующие ряд печеночных ферментов липогенеза, липолиза и других окислительных реакций (в частности, митохондриальной α-глицерофосфатдегидрогеназы). На примере гена малатдегидрогеназы отчетливо проявляется роль взаимодействия многих регуляторных факторов: у голодных животных T_3 практически не усиливает экспрессию этого гена, тогда как у животных, получающих липогенную диету (с малым количеством жира и высоким содержанием углеводов), действие гормона резко выражено. Такие взаимодействия могут обусловливать и тканевую, и генную специфичность действия ТГ [31].

Под действием ТГ возрастает количество примерно 8% печеночных мРНК. Этот эффект отчасти опосредуется влиянием T_3 на продукцию других факторов (например, гормона роста); непосредственно регулируются T_3, по-видимому, не более 5% печеночных генов [31]. Особый интерес среди них привлекает так называемый ген S-14. Он экспрессируется преимущественно в тех тканях, где протекают реакции липогенеза. Содержание мРНК белка S-14 резко и быстро возрастает при введении T_3 и углеводов и снижается при голодании и диабете. Предполагается, что белок S-14, располагаясь в ядерном матриксе, облегчает транскрипцию генов липогенных ферментов [24].

Известно, что ТГ резко изменяют состояние и функцию миокарда. Наиболее ярко это проявляется ростом минутного объема сердца [1]. Пока неясно, в какой мере это зависит от прямого влияния ТГ на миокард, а в какой связано с изменением гемодинамической нагрузки на сердце. Однако под действием T_3 усиливается экспрессия гена тяжелой цепи α-миозина (α-МТЦ), обладающего большей АТФазной активностью, чем β-МТЦ, что могло бы объяснять увеличение сократимости миокарда. Кроме того, T_3 в сердечной мышце стимулирует синтез Ca^{2+}-АТФазы, которая ускоряет поглощение цитоплазматического Са саркоплазматическим ретикулумом и тем самым увеличивает скорость диастолического расслабления миокарда. Среди других регулируемых T_3 генов сердца — гены малатдегидрогеназы, Na, K-АТФазы, предсердного натрийуретического фактора и т. д.

Зависимость эффектов ТГ от многих других факторов особенно наглядно проявляется в ткани центральной нервной системы. Общеизвестно, насколько важную роль играют эти гормоны в развитии мозга у млекопитающих, включая человека. Однако в мозге зрелых особей, несмотря на присутствие в нем достаточного количества специфических рецепторов, уровень ТГ не сказывается ни на потреблении кислорода, ни на активности таких "классических" мишеней, как митохондриальная α-глицерофосфатдегидрогеназа или малатдегидрогеназа. На примере мРНК основного белка миелина, продуцируемого олигодендроцитами, показано, что от ТГ зависят не сама экспрессия гена этого белка и даже не окончательное количество соответствующей мРНК, а лишь скорость, с которой достигается "потолок" ее содер-

жания в мозге крысят. Такой "срыв графика" синтеза одного из компонентов синаптогенеза может приводить к нарушению всей координированной программы этого процесса [31].

Таким образом, концепция "геномного" механизма действия ТГ в настоящее время формирует магистральное направление исследований в данной области. Остается неясным, однако, в какой степени изменение синтеза или уровня тех или иных белков под влиянием ТГ способно объяснить один из кардинальных эффектов этих гормонов — резкое возрастание потребления кислорода. Субстратом для индуцируемого ТГ калоригенеза служат свободные жирные кислоты. Однако ТГ стимулируют не только липолиз, но и липогенез. Результатом одновременной стимуляции обоих процессов должно являться "бесполезное" рассеивание энергии в виде тепла и ускорение митохондриального дыхания. Одновременно при гипертиреозе уменьшается и масса тела. Что именно обусловливает такое уменьшение, неясно. У грызунов термогенез на холоде возрастает главным образом за счет сжигания бурой жировой ткани. Этот процесс требует T_3 и адренергической стимуляции синтеза митохондриального разобщающего белка. У человека бурая жировая ткань присутствует только в неонатальном периоде. Однако специфический адренорецептор (β_3) и мРНК разобщающего белка обнаружены и в белом жире [26]. Таким образом, экспрессия у взрослых лиц генов, специфичных для бурого жира, также может играть роль в индуцируемом ТГ термогенезе. Определенный вклад в повышение потребления O_2 вносит, по-видимому, и стимуляция T_3 генов Na, K-АТФазы в печени, почках, скелетных и сердечной мышцах и жировой ткани [21].

Известно, что влияние ТГ на процессы развития организмов (т. е. в конечном счете на процессы синтеза белка) сформировалось в эволюции гораздо раньше их метаболических эффектов, которые полностью проявляются лишь у теплокровных. Однако если со временем меняются объекты регуляторного действия гормонов, то исключается ли возможность изменения и механизмов их действия? Иными словами, не сформировались ли у теплокровных дополнительные механизмы действия ТГ, которые позволяли бы легче понять генез их калоригенного эффекта?

В литературе описаны многие эффекты ТГ, не зависимые от их взаимодействия с ядерными рецепторами. К ним относится изменение транспортных функций клеточной мембраны, состояния цитоскелета и др. В основе таких эффектов может лежать активация известных путей проведения сигналов в клетку через фосфолипид- и Ca^{2+}-зависимую протеинкиназу С, цАМФ-зависимую протеинкиназу А, инозитолфосфаты или комплекс Ca^{2+}-кальмодулин [22]. Однако к росту потребления O_2 под влиянием ТГ наибольшее отношение могут иметь митохондриальные эффекты йодтиронинов. Уже давно исследователи стремятся связать регистрируемый in vivo рост потребления кислорода со стимулирующим действием ТГ на дыхание изолированных митохондрий. Предложено 5 возможных механизмов усиления митохондриального дыхания под действием ТГ [16]: 1) повышение активности адениннуклеотидтранслоказы (АдНТ), что ускоряет перенос АДФ в митохондрии; 2) стимуляция цикла трикарбоновых кислот с возрастанием уровня интермедиатов—доноров электронов; 3) усиление поглощения фосфата; 4) стимуляция F_0F_1-АТФазы (АТФ-синтазы), вероятно, за счет снижения градиента ^+H по обе стороны внутренней мембраны митохондрий; 5) стимуляция цепи транспорта электронов. Имеются указания на существование специфического митохондриального рецептора ТГ, которым может быть сам "эффектор", т. е. фермент, осуществляющий транслокацию АДФ—АТФ через мембрану этих клеточных органелл (АдНТ) [29, 36]. Несмотря на скептическое отношение к этим данным со стороны ряда авторов [31], они, безусловно, заслуживают внимания. Обнаружено стимулирующее действие дийодтиронинов (но не T_3) на цитохром *c*-оксидазу изолированных митоходрий печени крыс и сердца быка [19]. Однако, поскольку дийодтиронины не повышают основной обмен в целом организме, эти данные вряд ли имеют физиологическое значение.

Крайне интересная гипотеза высказана в последние годы В. П. Скулачевым [9]. Согласно этой гипотезе, в организме существует механизм "мягкого" разобщения окислительного фосфорилирования, обусловливающий рост потребления O_2 в состоянии покоя митохондрий. Цель такого разобщения заключается в снижении внутриклеточной концентрации O_2, что предотвращает возможность образования анион-радикала кислорода, способного повреждать генетический аппарат клетки. Роль "мягкого" разобщителя автор отводит ТГ.

В заключение этого раздела можно, по-видимому, вслед за J. Tata [39] предположить существование в клетке не одного, а нескольких мест инициации эффектов ТГ. Условия и факторы, определяющие преобладание того или иного механизма их действия, остаются неизвестными.

Вторая проблема, находящаяся в настоящее время в центре внимания тиреоидологов, связана с выяснением патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АИЗЩЖ), формирующих едва ли не самую распространенную группу тиреоидной патологии. К таким заболеваниям относят диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса), хронический лимфоцитарный тиреоидит (болезнь Хашимото) с различными его вариантами, первичную микседему, тиреоидассоциированную офтальмопатию и др. Наиболее часто встречается аутоиммунный тиреоидит (АИТ), которым страдает 3—4% населения всего мира. Частота этого заболевания нарастает с возрастом, и та или иная степень лимфоидной инфильтрации щитовидной железы обнаруживается почти у 16% пожилых женщин. Что касается ДТЗ, то он имеет (или имел в прошлом) место у 1% населения [44].

Многие авторы не разграничивают ДТЗ и АИТ, считая, что их разные клинические проявления составляют единый спектр с нечетким переходом от одних к другим. Большинство же авторов настаивают на дифференцировке этих состояний, различая их по генетическим, патогенетическим, морфологическим, серологическим и клиническим особенностям, не говоря уже о способах терапии [42].

Среди лиц белой расы ДТЗ и атрофический тиреоидит отчетливо ассоциируются с экспрессией HLA-DR3, тогда как при зобе Хашимото чаще встречается HLA-DR5 [37]. Особенно тесная связь обнаруживается между ДТЗ и HLA-DQA*0501, позволяя считать, что этот или какой-то близкий ему ген определяет предрасположенность к ДТЗ [46]. Ассоциация антигенов HLA с АИТ далеко не столь значительна. К тому же разные авторы находят связь АИТ с различными молекулами HLA. Тем не менее центральная роль этих молекул в процессинге и презентации антигенов дает основания предполагать их участие в патогенезе АИЗЩЖ. Нарушение презентации собственных антигенов может инициировать сложные взаимодействия между $CD4^+$ (хелперными/индукторными) и $CD8^+$ (супрессорными/цитотоксическими) Т-лимфоцитами. Активированные Т-лимфоциты продуцируют γ-интерферон, различные цитокины, молекулы межклеточной адгезии, белки теплового шока и др., а также стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами. Все это может приводить к экспрессии клетками-мишенями молекул HLA класса II и аутоантигенов (равно как и многих вспомогательных молекул), что еще больше нарушает иммунную реакцию.

В генезе аутоиммунности остается много нерешенных вопросов [17, 44], главный из которых сводится к следующему: где локализуется первичный дефект — в самой ли иммунной системе или в клетках-мишенях? Иными словами, является ли орган (в данном случае — щитовидная железа), против которого направлена иммунная атака, исходно интактным или в нем возникают какие-то первичные нарушения, которые придают его клеткам свойства чужеродных и вызывают нормальную реакцию иммунной системы? В последнем случае роль факторов, инициирующих АИЗЩЖ, могла бы принадлежать вирусной или бактериальной инфекции, а наследственный компонент патогенеза этих заболеваний мог бы определять предрасположенность организма именно к таким инфекциям. По этому вопросу существует большая и противоречивая литература. Однако тщательный ее анализ все же позволяет предполагать, что клетки щитовидной железы исходно нормальны, а экспрессия ими таких молекул, как HLA-DR, ICAM-I и белки теплового шока, является следствием нарушений в иммунной системе, хотя и может вторично усиливать иммунную реакцию [43]. Характерно, что лишение тиреоидной ткани больных с АИЗЩЖ ее иммунного окружения (ксенотрансплантация голым мышам) через некоторое время делает эту ткань функционально, иммунологически и гистологически полностью нормальной [22]. На основании многочисленных экспериментов R. Volpe приходит к выводу, что АИЗЩЖ возникают в результате нарушения регуляторных процессов в самой иммунной системе. Это нарушение связано с частичным наследственным дефектом антигенспецифических Т-супрессоров в сочетании с неспецифическим влиянием факторов окружающей среды на иммунорегуляцию [44]. Необходимо отметить, однако, что само существование антигенспецифических супрессорных Т-клеток признается не всеми авторами [17].

Как бы то ни было, непосредственной причиной поражения тиреоидной ткани при АИЗЩЖ являются цитотоксические клетки либо продуцируемые В-лимфоцитами аутоантитела.

Активация функции щитовидной железы при ДТЗ обусловлена аутоантителами к рецептору ТТГ [47]. В настоящее время структура этого рецептора расшифрована и установлены его антигенные детерминанты [35]. При ДТЗ мутации внеклеточного домена ТТГ-Р (замена треонина в 52-м положении на пролин) встречаются несколько чаще, чем в норме [15], но эти различия незначительны. Антирецепторные тиреостимулирующие антитела (ТСА) присутствуют в сыворотках практически 100% нелеченых больных с ДТЗ [7]. Следует подчеркнуть, что определение антирецепторных антител методами конкурентного связывания (так называемые ТВII) не дает представления о функциональной активности этих антител. С ТТГ-Р могут взаимодействовать не только ТСА, но и те, которые блокируют его, препятствуя стимулирующему эффекту ТТГ [25]. Больше того, как показано в нашей лаборатории [5], в сыворотке обнаруживаются и такие антирецепторные аутоантитела, которые сами по себе снижают уровень цАМФ в тиреоцитах, т. е. дают непосредственно тиреоблокирующий эффект независимо от препятствия действию ТТГ. По ходу заболевания популяции антирецепторных тиреоидных аутоантител могут меняться, и их определение методами конкурентного связывания не позволяет разграничить прямо противоположные состояния щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз).

До сих пор не решен вопрос о существовании специфических ростстимулирующих тиреоидных аутоантител [2]. Не исключено, что стимуляция функции железы ТТГ или ТСА просто повышает чувствительность тиреоидной ткани к другим ростстимулирующим факторам (например, к ИФР-1), которые стимулируют гиперплазию тиреоцитов через собственные рецепторы [40].

Среди антител, присутствующих в сыворотках крови больных АИТ, практически нет таких, которые обладали бы столь же отчетливой функциональной активностью, как ТСА. Клиническая симптоматика тиреоидита лишь на определенном этапе развития заболевания характеризуется признаками гипотиреоза, а повышение уровня ТГ в крови находят не более, чем у 5% соответствующих больных. Гипотиреоз при АИТ — следствие скорее морфологических изменений в щитовидной железе (т. е. простой убыли ее функционирующих элементов), чем специфического нарушения синтеза и секреции ТГ. Поэтому важнейшую роль в патогенезе этого заболевания должны, повидимому, играть антитела, дающие цитотоксический эффект.

Особое внимание в связи с этим привлекают антитела к микросомальной фракции тиреоцитов, главным, если не единственным антигеном которой является тиреоидная пероксидаза (ТПО) [32]. Фиксирующие комплемент антитела к ТПО выявляются более чем у 90% больных с ДТЗ и АИТ, но их роль в патогенезе последнего заболевания остается неизвестной. Неясно, каким образом крупномолекулярные иммуноглобулины проникают в тиреоидный фолликул, поскольку ТПО

экспрессируется на апикальной поверхности тиреоцитов.

По-видимому, гибель клеток щитовидной железы при тиреоидите Хашимото обусловлена преимущественно прямыми взаимодействиями между иммуноцитами и тиреоцитами, а также антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью [10]. Однако тот факт, что частота выявления и титры антител к ТПО при тиреоидите определенно выше, чем при болезни Грейвса, позволяет предположить, что роль этих аутоантител не ограничивается лишь лизисом тиреоидных клеток, но распространяется и на их функцию. ТПО — ключевой фермент гормоногенеза в щитовидной железе, и его изменение под влиянием антител могло бы иметь значение в генезе гипотиреоза, которым чаще всего завершается АИТ.

Весьма интересна также роль часто обнаруживаемых при аутоиммунных тиреоидных заболеваниях аутоантител к основному белку тиреоидной ткани — тиреоглобулину. Эти антитела не фиксируют комплемент и не оказывают цитотоксического действия на клетки щитовидной железы. Они присутствуют у 50—90% больных с АИЗЩЖ, а также при ряде других тиреоидных заболеваний и даже у здоровых лиц. Однако антитела к тиреоглобулину обладают протеолитической активностью и при инкубации с тиреоглобулином расщепляют его на мелкие фрагменты [41], которые могут оказаться устойчивыми к действию ТПО. Следствием этого опять-таки могло бы быть снижение синтеза ТГ, характерное для поздних стадий тиреоидита Хашимото.

Тем не менее в сыворотках большинства больных с АИЗЩЖ наверняка присутствуют антитела, оказывающие прямое комплементзависимое цитотоксическое действие на клетки щитовидной железы. Этот эффект отчетливо проявляется при добавлении сывороток больных к "нормальным" тиреоцитам (изолированным из околоузловой ткани лиц с одиночным эутиреоидным узлом) [4].

Однако при ДТЗ в отличие от АИТ наблюдается, как известно, гиперплазия, а не убыль числа тиреоцитов. Наши исследования показали, что это связано с экспрессией тиреоцитами больных ДТЗ меньшего, чем в норме, количества антигенов, опосредующих цитолитический эффект аутоантител. Так, заведомо "цитотоксические сыворотки" в присутствии комплемента практически не вызывали гибели клеток, изолированных из ткани ДТЗ. Больше того, такие клетки и связывали меньшее количество антител из "цитотоксических сывороток", чем "нормальные" тиреоциты [3, 4]. В дальнейшем было показано, что такое своеобразие клеток ДТЗ отнюдь не является исходно присущим (генетически обусловленным) их свойством, а возникает лишь в процессе развития заболевания под действием иммунологической среды. Так, преинкубация "нормальных" тиреоидных клеток с лимфоцитами, выделенными из ткани ДТЗ, резко снижает способность тиреоцитов связывать антитела из "цитотоксических сывороток" больных с АИЗЩЖ, т. е. придает таким клеткам свойства, характерные для тиреоцитов ДТЗ [3].

Ограниченные размеры журнальной статьи не дают возможности сколько-нибудь подробно рассмотреть многочисленные проблемы современной тиреоидологии, к которым, безусловно, относятся вопросы динамики ТГ при системных "нетиреоидных" заболеваниях, патогенез синдрома генерализованной и гипофизарной резистентности к ТГ, проблема иоддефицитных состояний и зобогенных веществ окружающей среды, а также важнейшие клинические проблемы диагностики и лечения различных заболеваний щитовидной железы, в том числе и связанных с воздействием ионизирующего излучения [11]. Все эти проблемы имеют не только прикладное, но и фундаментальное значение и заслуживают специального анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гольбер Л. М., Кандрор В. И.* Тиреотоксическое сердце. — М., 1972.
2. *Кандрор В. И.* // Пробл. эндокринол. — 1988. — № 1. — С. 34—40.
3. *Кандрор В. И., Крюкова И. В., Крайнова С. И.* и др. // Там же. — 1997. — № 3. — С. 25—30.
4. *Крайнова С. И., Кандрор В. И.* // Там же. — 1993. — № 6. — С. 46—50.
5. *Мкртумова Н. А., Алексеева Р. М., Бурая Т. И.* и др. // Там же. — 1994. — № 2. — С. 39—42.
6. *Рачев Р. Р.* Митохондрии и тиреоидные гормоны. — М., 1969.
7. *Свириденко Н. Ю., Мкртумова Н. А., Крайнова С. И.* и др. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 1. — С. 15—17.
8. *Северин С. Е.* // Успехи соврем. биол. — 1959. — Т. 48, № 2(5). — С. 123—137.
9. *Скулачев В. П.* // Биохимия. — 1994. — Т. 59, № 12. — С. 1910—1912.
10. *Bogner U., Schleusenes H., Wall J. K.* // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59. — P. 734—737.
11. *Braverman L. E.* (Ed.) Diseases of the Thyroid. — Totowa, 1997.
12. *Brent G. A., Dunn M. K., Harney J. W.* et al. // New Biol. — 1989. — Vol. 1. — P. 329—336.
13. *Brent G. A.* // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 847—853.
14. *Carr F. E., Kaseem L. L., Wong N. C.* // J. biol. Chem. — 1992. — Vol. 267. — P. 18689—18694.
15. *Cuddichy R. M., Dutton C. M., Bahn R. S.* // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 89—95.
16. *Davis P. J., Davis F. B.* // Diseass of the Thyroid / Ed. L. E. Braverman. — Totowa, 1997. — P. 17—34.
17. *Fisfalen M.-E., DeGroot L. J.* // Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlation / Ed. B. D. Weintraub. — New York, 1995. — P. 319—370.
18. *Freedman L. P.* // Endocrinol. Rev. — 1992. — Vol. 13. — P. 129—145.
19. *Goglia F., Lanni A., Barth J., Kadenbach B.* // FEBS Lett. — 1994. — Vol. 346. — P. 295—298.
20. *Hoch F. L.* // Physiol. Rev. — 1962. — Vol. 42. — P. 605—624.
21. *Ismail-Beigi F.* // Semin. Nephrol. — 1992. — Vol. 12. — P. 44—48.
22. *Kasuga Y., Matsubayashi S., Sakatsume Y.* et al. // Clin. Invest. Med. — 1991. — Vol. 14. — P. 277—281.
23. *Katz D., Lazar M. A.* // J. biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 20904—20910.
24. *Kinlaw W.* // Thyroid. — 1992. — Vol. 2, Suppl. 1. — P. 5—85.
25. *Konishi J., Jida Y., Endo K.* et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 544—549.
26. *Krief S., Lonnqvist F., Raimbault S.* et al. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 344—349.
27. *Lazar M. A.* // Endocr. Rev. — 1993. — Vol. 14. — P. 184—193.
28. *Lezoulach F., Hassan A. H. S., Giraud P.* et al. // Mol. Endocrinol. — 1992. — Vol. 6. — P. 1797—1804.
29. *Mowbray J., Corrigall J.* // Eur. J. Biochem. — 1984. — Vol. 139. — P. 95—99.
30. *Oppenheimer J. H., Koerner D., Schwartz H. L., Surks M. I.* // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1972. — Vol. 35. — P. 330—333.
31. *Oppenheimer J. H., Schwartz H. L., Strait K. A.* // Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlations / Ed. B. D. Weintraub. — New York, 1995. — P. 249—268.
32. *Portmann L., Hamada N., Heinrich G.* et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61. — P. 1001—1003.
33. *Refetoff S., Weiss R. E., Usala S. J.* // Endocr. Rev. — 1993. — Vol. 14. — P. 348—399.
34. *Samuels H. H., Shapiro L. E.* // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1976. — Vol. 73. — P. 3369—3373.

35. *Sanders J., Kato R., Oda Y.* et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1996. — Suppl. 6. — P. 17.
36. *Sterling K., Brenner M. A.* // Metabolism. — 1995. — Vol. 44. — P. 193—199.
37. *Svejgaard A., Platz R., Ryder L. R.* // HLA and Endocrine Disease. Autoimmunity in Endocrine Disease / Ed. R. Volpe. — New York, 1995. — P. 93—107.
38. *Tata J. R., Widnell C. C.* // Biochem. J. — 1966. — Vol. 98. — P. 604—620.
39. *Tata J. R.* // Nature. — 1975. — Vol. 257. — P. 18—23.
40. *Tramontano D., Cushing G. W., Moses A. G.* et al. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119. — P. 940—943.
41. *Tyutiukova S., Kazatkin K., Srinivas K.* // J. Immunol. — 1995. — Vol. 154. — P. 3328—3329.
42. *Volpe R.* // Autoimmune Disease of the Endocrine System. USA. — 1990. — P. 150—154.
43. *Volpe R.* // Autoimmunity. — 1992. — Vol. 12. — P. 3—9.
44. *Volpe R.* // Diseases of the Thyroid / Ed. L. E. Braverman. — Totowa, 1997. — P. 125—154.
45. *Wolf E., Wolf J.* // The Thyroid Gland / Eds R. Pitt-Rivers, W. Trotter. — London, 1964. — Vol. 1. — P. 233—252.
46. *Yanagawa T., Mangklabruks A., Chang Y. B.* et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 1569—1574.
47. *Zakarija M., McKenzie J. M., Banovac K.* // Ann. intern. Med. — 1980. — Vol. 93. — P. 28—32.

Поступила 03.07.98

♦ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.379-008.64:614:374]-07

А. В. Древаль, Ю. А. Редькин, И. В. Мисникова

ХАРАКТЕР ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ САМОКОНТРОЛЮ

Отделение терапевтической эндокринологии (руководитель — доктор мед. наук А. В. Древаль) МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Рассматривается динамика психологического статуса больного сахарным диабетом под влиянием обучения самоконтролю. Основную группу составили 17 больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) в возрасте от 15 до 43 лет с длительностью диабета от 1 года до 17 лет, не проходивших ранее обучение самоконтролю. В работе использовали 2 контрольные группы больных, не проходивших обучения, что позволило оценить надежность полученных результатов с разных точек зрения. Уровни депрессии, тревожности, энергичности, позитивного самоощущения, общего самоощущения, удовлетворенности лечением, субъективного ощущения гипогликемических реакций, субъективного ощущения гипергликемии определяли с помощью специальных опросников. Отмечено достоверное улучшение компенсации сахарного диабета как в основной, так и в контрольных группах. После проведенного обучения улучшился психологический статус больных ИЗСД: снизились уровни депрессии и тревожности, увеличились уровни энергичности, психологического благополучия, общего психологического состояния ($p < 0,5$). В контрольной группе все вышеперечисленные показатели за время пребывания в стационаре не изменились. У обученных больных снизилась частота субъективного ощущения гипергликемий ($p < 0,05$), чего не наблюдалось в контрольной группе. Полученные данные показывают, что программа обучения больных ИЗСД может быть рекомендована как один из способов повышения эффективности лечения с точки зрения не только компенсации обмена, но и улучшения психологического состояния больных.

Time course of psychological status of diabetics during automonitoring training is analyzed. Seventeen patients with insulin-dependent diabetes mellitus aged 15-43 years with disease standing of 1-17 years were followed up, who were never trained automonitoring before. Two control groups were not trained, which helped assess the results from different viewpoints. The levels of depression, anxiety, energy, positive sensations, total well-being, satisfaction with treatment, subjective perception of hypoglycemic reactions, and subjective perception of hyperglycaemia were assessed using special questionnaires. Compensation of diabetes was improved both in the main and control groups. Psychological status of diabetics improved after training: levels of depression and anxiety decreased, levels of energy, psychological well-being, and general psychological status increased ($p<0.05$). In the controls all the above parameters were unchanged over the period of hospitalization. The incidence of subjective perception of hyperglycaemia decreased in trained patients ($p<0.05$) but not in the controls. The data indicate that the program of diabetic training can be recommended as a method for improving the efficacy of treatment as regards both metabolism compensation and improvement of the psychological status of patients.

На важность обучения больных сахарным диабетом методике лечения своего заболевания в домашних условиях (так называемый самоконтроль) впервые было обращено внимание еще в 1919 г. E. Joslin [5]. В настоящее время такое обучение рассматривается как важнейший компонент эффективного лечения сахарного диабета [1, 2], и роль врача в этом процессе состоит не в простом предоставлении больному некоторого объема полезной информации, а, что более важно, в мотивировании его на выполнение тех или иных процедур самоконтроля, вовлечении его в лечение своей болезни в качестве активного, образованного партнера [4, 6]. Вместе с тем динамика психологического статуса больного под влиянием обучения исследована недостаточно, чему и посвящена наша работа.