

Н.В. Яглова

НИИ морфологии человека РАМН, Москва, Российская Федерация

Синдром нетиреоидных заболеваний при остром бактериальном эндотоксикозе: патогенетические механизмы и методы коррекции

24

Синдром нетиреоидных заболеваний — дисфункция щитовидной железы, развивающаяся в острой стадии соматических заболеваний различного генеза у лиц, не страдающих заболеваниями щитовидной железы, и проявляющаяся снижением продукции тиреоидных гормонов. Патогенез синдрома нетиреоидных заболеваний малоизучен, существует несколько гипотез его развития. В статье обобщены имеющиеся в научной литературе сведения о синдроме нетиреоидных заболеваний и результаты собственных исследований. Описаны патогенетические механизмы, лежащие в его основе при остром грамотрицательном эндотоксикозе. Периферический механизм развития синдрома нетиреоидных заболеваний наиболее ранний, обусловлен разобщением фаз синтеза, резорбции и расщепления тиреоглобулина в тироцитах. Его проявлением является снижение в первую очередь продукции тироксина, а не трийодтиронина, и повышение секреции тиреотропного гормона. Центральный механизм связан со снижением активности гипоталамо-гипофизарного комплекса. Темпы присоединения центрального механизма развития к периферическому объясняют выявление разновидностей синдрома нетиреоидных заболеваний с повышенным, нормальным и пониженным уровнем тиреотропного гормона в сыворотке крови. Также описаны биохимические и морфологические проявления синдрома нетиреоидных заболеваний при остром эндотоксикозе. Показана роль выраженности реакций иммунной системы в развитии и регрессе синдрома. Предложен способ его коррекции, восстанавливающий тиреоидный статус, оказывающий иммуномодулирующий и гепатотропный эффект.

Ключевые слова: синдром нетиреоидных заболеваний, тиреоидные гормоны, патоморфология, щитовидная железа, эндотоксикоз.

Введение

Синдром нетиреоидных заболеваний (СНТЗ) — малоизученная дисфункция щитовидной железы, развивающаяся в острой стадии соматических заболеваний различного генеза у лиц, ранее не страдавших заболеваниями щитовидной железы, которая проявляется снижением продукции тиреоидных гормонов. Первые сообщения о СНТЗ в научной литературе появились около 30 лет назад [1, 2]. Позднее в ряде работ были даны лаборатор-

ные характеристики синдрома при тяжелых формах инфекционных заболеваний, сепсисе, инфаркте миокарда, тяжелых травмах, трансплантации внутренних органов и ряде других заболеваний и состояний [3–6]. Открытие СНТЗ было неоднозначно оценено научной общественностью. Некоторые исследователи полагали, что снижение функциональной активности щитовидной железы при соматических заболеваниях — это реактивное изменение, направленное на минимизацию расходов энергии, которое тем самым должно быть расценено как защитная

N. V. Yaglova

Institute of Human Morphology of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Nonthyroidal illness syndrome in acute bacterial endotoxemia: pathogenesis and methods of correction

Nonthyroidal illness syndrome is characterized by alterations of thyroid status in patients with severe nonthyroidal illness who are clinically euthyroid. Mechanisms of nonthyroidal illness syndrome are poorly understood and controversial. Our investigations on nonthyroidal illness syndrome in acute endotoxemia revealed two principal mechanisms of its development. The peripheral mechanism is the first to develop and referred to disturbance of thyrocytes secretory cycle due to increase of thyroglobulin synthesis, endocytosis and decrease of its proteolytic cleavage. It manifests with drop of serum thyroxine, not triiodothyronine, and increase of serum thyroid stimulating hormone. The central mechanism is associated with hypothalamic-pituitary hypofunction developed simultaneously with systemic inflammatory response. Rate of supplementation of the peripheral mechanism with the central one accounts for different types of nonthyroidal illness syndrome with high, normal and low serum levels of thyroid stimulating hormone. Our research showed that thyroid hormone replacement in nonthyroidal illness syndrome could only suppress thyroid function. Unlike thyroid hormones administration of thyroid stimulating hormone restores thyroid hormone secretion in nonthyroidal illness syndrome, decreases endotoxemia and secretion of proinflammatory cytokines and improves liver function.

Key words: nonthyroidal illness syndrome, thyroid hormones, pathomorphology, thyroid gland, endotoxemia.

реакция организма [7]. Однако результаты клинических исследований показали, что степень выраженности СНТЗ напрямую коррелирует с уровнем смертности пациентов реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии [8–10], а следовательно, СНТЗ — патологическое явление. Роль различных этиологических факторов и патогенетические механизмы СНТЗ оставались неясными. Первые попытки изучения патогенеза СНТЗ базировались на традиционном представлении о функционировании гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, в рамках которой синдром рассматривался как гипоталамо-гипофизарная дисфункция, приводящая к снижению продукции тиреоидных гормонов, а также как нарушение периферического превращения тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) [1, 11–13]. Однако имеются данные клинических и экспериментальных исследований, противоречащие этим гипотезам, в частности, выявление СНТЗ при нормальном и повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови и высокая активность дейодиназы, превращающих Т4 в Т3 при различных заболеваниях [14–16]. Наименее изученным аспектом проблемы остаются изменения секреторной деятельности клеток щитовидной железы при СНТЗ. В современной литературе отсутствуют данные о сопоставлении биохимических изменений, характеризующих деятельность щитовидной железы, и морфологических проявлений секреторной деятельности ее клеток при СНТЗ. В последние десятилетия было опубликовано большое число экспериментальных работ по изучению влияния воздействия различных физических и химических факторов на деятельность щитовидной железы [17–20]. Обнаружение на мембранах фолликулярных тироцитов функционально активных Toll-подобных рецепторов 3 и 4 [21, 22] указывает на возможность непосредственного регулирования их секреторной активности патоген-ассоциированными молекулярными паттернами. Работы в этой области представляют интерес для изучения внегипофизарных путей регуляции деятельности щитовидной железы в норме и при развитии патологии. Связь щитовидной железы с органами иммунной системы, роль ее гормонов в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета представляют значительный интерес для исследователей, поскольку открывают новые пути изучения молекулярных основ общепатологических процессов. Следствием недостаточной изученности механизмов СНТЗ при различных патологических процессах является отсутствие патогенетически обоснованных подходов к его коррекции. Особую важность патогенетически обусловленные методы коррекции СНТЗ приобретают при лечении заболеваний, сопровождающихся синдромом полиорганной недостаточности. К таким заболеваниям относится, в частности, сепсис и тяжелые формы инфекционно-воспалительных заболеваний. Смертность при сепсисе в Российской Федерации сохраняется на высоком уровне — 24–25%. Таким образом, изучение морфологических и биохимических основ СНТЗ, его проявлений на разных структурно-функциональных уровнях, влияния на деятельность других органов и систем позволило бы оптимизировать методы лечения тяжелых соматических заболеваний, а также стало бы основой нового направления исследования роли патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, в т.ч. и конститутивных, в регуляции секреторной деятельности щитовидной железы и других эндокринных желез в норме и при патологии. Все вышесказанное обусловило цель нашего исследования — изучить морфологические и биохимические изменения секретор-

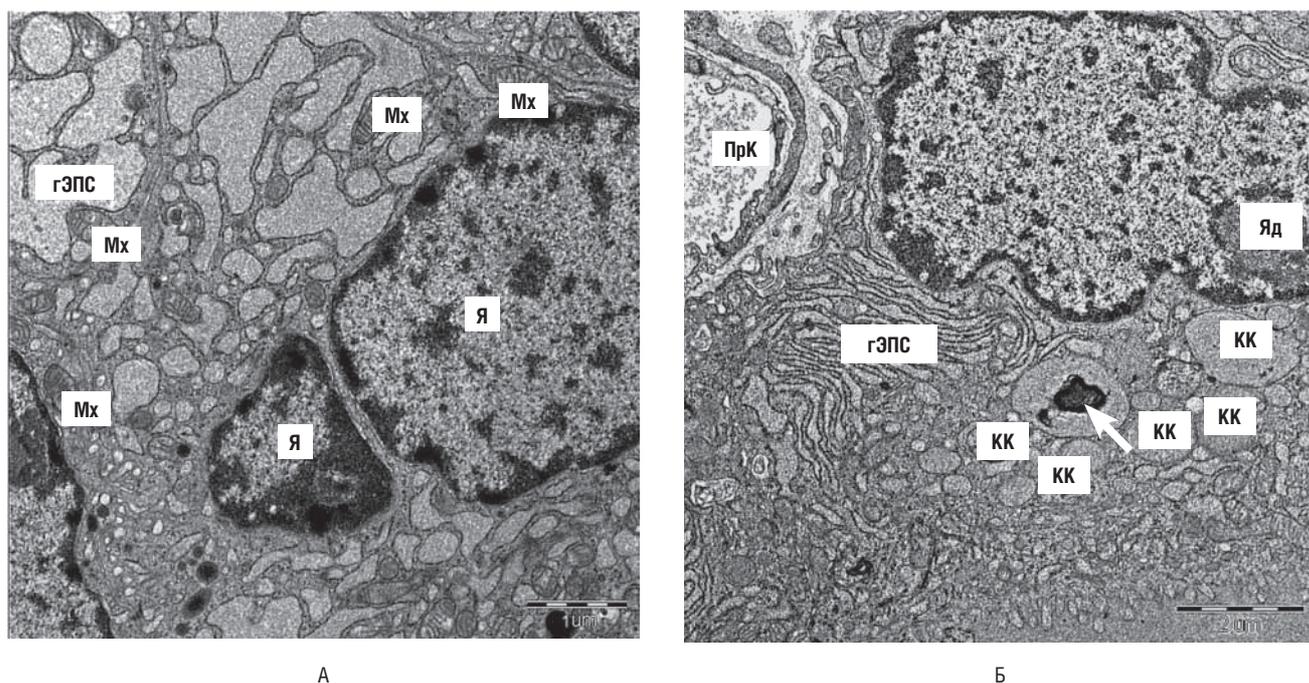
ной деятельности щитовидной железы при СНТЗ и обосновать методы его коррекции. В серии экспериментов с моделированием системного воспалительного процесса, вызванного острым грамотрицательным эндотоксикозом, путем однократного введения самцам крыс Wistar липополисахарида (ЛПС) *Escherichia coli* в дозе 10 мг/кг нами были получены новые данные, касающиеся патогенеза СНТЗ и особенностей его развития и регресса у особей с разной степенью выраженности иммунного ответа.

Патогенетические механизмы развития синдрома нетиреоидных заболеваний и их морфологические проявления

По литературным данным, наиболее ранний симптом СНТЗ — снижение содержания Т3 в сыворотке крови вследствие нарушения периферической конвертации Т4 в Т3 [14]. Исследования показали, что СНТЗ на фоне системного воспалительного ответа, обусловленного острым эндотоксикозом, характеризовался снижением в первую очередь концентрации Т4 в сыворотке крови, а не Т3 [23]. Это указывало на нарушение функции щитовидной железы. Сопоставление изменений тиреоидного статуса и морфологических проявлений секреторной деятельности фолликулярных тироцитов позволило установить 2 последовательно включающихся механизма развития СНТЗ.

Первый механизм развития СНТЗ — периферический. Он развивается еще до манифестации системного воспалительного ответа и выражается в снижении продукции Т4 щитовидной железой и адекватной реакцией гипоталамо-гипофизарного комплекса в виде повышения секреции тиреотропного гормона. Гистологическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование щитовидной железы на данном этапе развития СНТЗ показали, что нарушения секреторной деятельности фолликулярных тироцитов, лежащие в основе периферического механизма, заключаются в разобщении фаз синтеза, резорбции и расщепления тиреоглобулина [24, 25]. Введение ЛПС вызывает не снижение, а, напротив, повышение синтетической активности тироцитов, усиливает выделение тиреоглобулина в полость фолликулов, но снижает его резорбцию и расщепление лизосомами, что приводит к растяжению фолликулов. Усиление синтетической активности наблюдается в клетках центральной и периферической зоны долей щитовидной железы, а снижение резорбции и расщепления тиреоглобулина имеет зональные особенности. В частности, в периферической зоне долей железы происходит подавление как фазы резорбции, так и фазы расщепления. В центральной зоне долей нарушение секреторной деятельности проявляется феноменом, названным нами «неэффективной резорбцией», который характеризуется превалированием резорбции тиреоглобулина над его расщеплением лизосомами, что морфологически выражается в скоплении резорбированных коллоидных капель в цитоплазме фолликулярных тироцитов на фоне резкого уменьшения числа лизосом (рис. 1) [26].

Изучение зависимости изменения концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови и морфологических изменений щитовидной железы от уровня эндотоксинемии как в стадии развития, так и регресса СНТЗ показало, что между этими показателями существует прямая зависимость (рис. 2) [23, 27]. Это позволяет сделать вывод о том, что одной из основ периферического меха-



26 **Рис. 1.** Ультраструктурные проявления нарушений секреторной деятельности фолликулярных тироцитов, лежащих в основе периферического механизма развития синдрома нетиреоидных заболеваний.

Примечание. А — усиление синтетической активности тироцитов периферической зоны долей щитовидной железы. Ядро (Я) тироцита имеет глубокие инвагинации, придающие клетке на срезе двуядерный вид. В ядре преобладает эухроматин. Резко расширены каналцы эндоплазматической сети. Между ними располагаются небольшого размера митохондрии (Мх). Б — проявления феномена «неэффективной резорбции» в тироцитах центральной зоны долей щитовидной железы. Множественные инвагинации ядра, гипертрофия и эктопия ядрышка (Яд). В апикальной части цитоплазмы — множественные коллоидные капли (КК), число лизосом уменьшено. Стрелкой указано слияние лизосомы с коллоидной каплей. К базальной части клетки прилежит капилляр с открытым просветом (ПрК). гЭПС — гранулярная эндоплазматическая сеть.

низма является взаимодействие ЛПС с Toll-подобными рецепторами 4 фолликулярных тироцитов.

Второй механизм развития СНТЗ — центральный. Он обусловлен снижением продукции ТТГ гипофизом на фоне системного воспалительного ответа. Присоединение к периферическому центрального механизма развития СНТЗ проявляется разнонаправленностью морфодинамических процессов в центральной и периферической зоне долей щитовидной железы. В периферической зоне происходит увеличение размеров фолликулов, снижение высоты фолликулярных тироцитов и преобладание процессов синтеза тиреоглобулина над его резорбцией. В центральной зоне отмечается уменьшение размеров фолликулов и высоты тироцитов с относительным балансом процессов синтеза и резорбции. Типичный признак присоединения центрального механизма — гибель митохондрий и резкое усиление лизосомальной реакции.

Регресс СНТЗ происходит при снижении уровня эндотоксинемии. Восстановление секреции ТТГ гипофизом на фоне повышенного содержания эндотоксина в системном кровотоке не приводит к восстановлению функциональной активности щитовидной железы, что указывает на ведущую роль периферического механизма в развитии СНТЗ. Морфологическими проявлениями регресса СНТЗ служат уменьшение размеров фолликулов, усиление синтетической и резорбционной активности фолликулярных тироцитов как центральной, так и периферической зоны щитовидной железы, а также восстановление баланса между фазами синтеза, выделения, резорбции и расщепления тиреоглобулина [25]. Проведенное морфологическое исследование не позволяет согласиться с мнениями, что микрофолликулярная

перестройка паренхимы с уменьшением доли коллоида в фолликулах щитовидной железы является морфологическим признаком СНТЗ [28], по следующим причинам. Во-первых, появление микрофолликулов — характерная черта строения щитовидной железы жителей крупных городов, в определенной степени отражающая экологическую ситуацию в регионе проживания [29, 30]. Во-вторых, микрофолликулярная перестройка паренхимы является универсальной реакцией щитовидной железы, направленной на увеличение функциональной активности путем увеличения «рабочей поверхности» [31]. Она отражает компенсаторные процессы, направленные на поддержание тиреоидного статуса, но никак не является морфологическим признаком нарушения функциональной активности щитовидной железы и тем более не указывает на характер нарушений секреторной деятельности фолликулярных тироцитов. В-третьих, по нашим данным, уменьшение размеров фолликулов в центральной и периферической зоне долей соответствовало стадии регресса СНТЗ. В-четвертых, уменьшение доли коллоида в фолликулах — это признак активной резорбции, а в сочетании с увеличением числа фолликулов оно должно было привести к увеличению продукции гормонов.

Роль провоспалительных цитокинов и особенностей их секреции в патогенезе синдрома нетиреоидных заболеваний

Один из наиболее дискуссионных вопросов, касающихся патогенеза СНТЗ, — это роль провоспалительных цитокинов в нарушении секреторной деятельности щито-

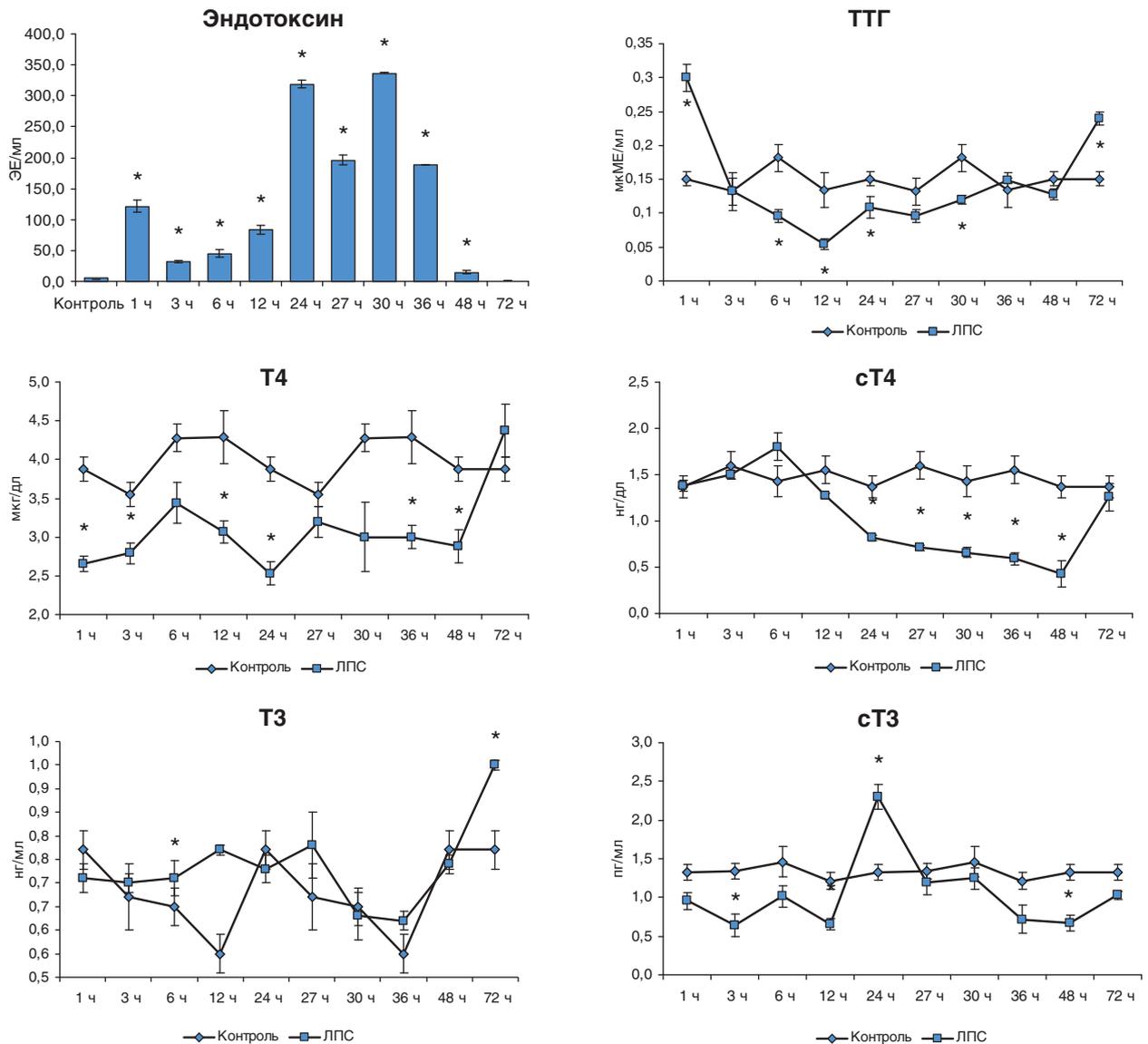


Рис. 2. Изменения уровня эндотоксемии и концентрации T4, cT4, T3, cT3 и тиреотропного гормона (ТТГ) при остром эндотоксикозе. *Примечание.* * — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой. ЛПС — липополисахарид.

видной железы и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в целом. В 90-е гг. зарубежными исследователями была проведена серия исследований на мышах, нокаутированных по генам отдельных провоспалительных и T хелпер 1(Th₁)-цитокинов [32–35]. Авторы пришли к выводу, что основной причиной сниженной продукции гормонов при остром ЛПС-индуцированном эндотоксикозе является усиление секреции провоспалительных и Th₁-цитокинов. Было высказано предположение, что иммуонейтрализация фактора некроза опухолей α, интерлейкина 6 и основного цитокина, инициирующего каскад вышеупомянутых цитокинов — интерлейкина 1β, должна препятствовать развитию СНТЗ. Однако экспериментального подтверждения эта гипотеза не получила [36]. Авторы вынуждены были признать, что дисфункция щитовидной железы развивается независимо от экспрессии провоспалительных цитокинов. Аналогичные данные были получены и другими исследователями [37]. Нами было установлено, что связь между усилением секреции провоспалительных и Th₁-цитокинов и степенью тяжести СНТЗ действительно существует, но демонстрирует лишь зависимость между

степенью тяжести воспалительного процесса в основных органах-мишенях ЛПС (печени, легких) и степенью снижения продукции тиреоидных гормонов [27, 38, 39]. Роль провоспалительных и Th₁-цитокинов в развитии СНТЗ заключается в ответе на введение ЛПС в зависимости от индивидуальной выраженности продукции, а также способности влиять на темпы присоединения центрального механизма развития СНТЗ к периферическому [25].

Изучение взаимосвязей между выраженностью проявлений СНТЗ и реакций иммунной системы позволило объяснить формирование двух описанных ранее в научной литературе форм СНТЗ со сниженным и повышенным содержанием ТТГ в сыворотке крови [7, 15]. Исследование показало, что при более выраженной продукции Th₁-цитокинов центральный механизм развития СНТЗ включается в более поздние сроки, о чем свидетельствует повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови в сочетании со сниженным содержанием тиреоидных гормонов. При менее выраженной продукции Th₁-цитокинов центральный механизм развития СНТЗ включается в более ранние сроки, что и приводит к изменениям тиреоидного статуса, характеризующегося в данном случае снижением

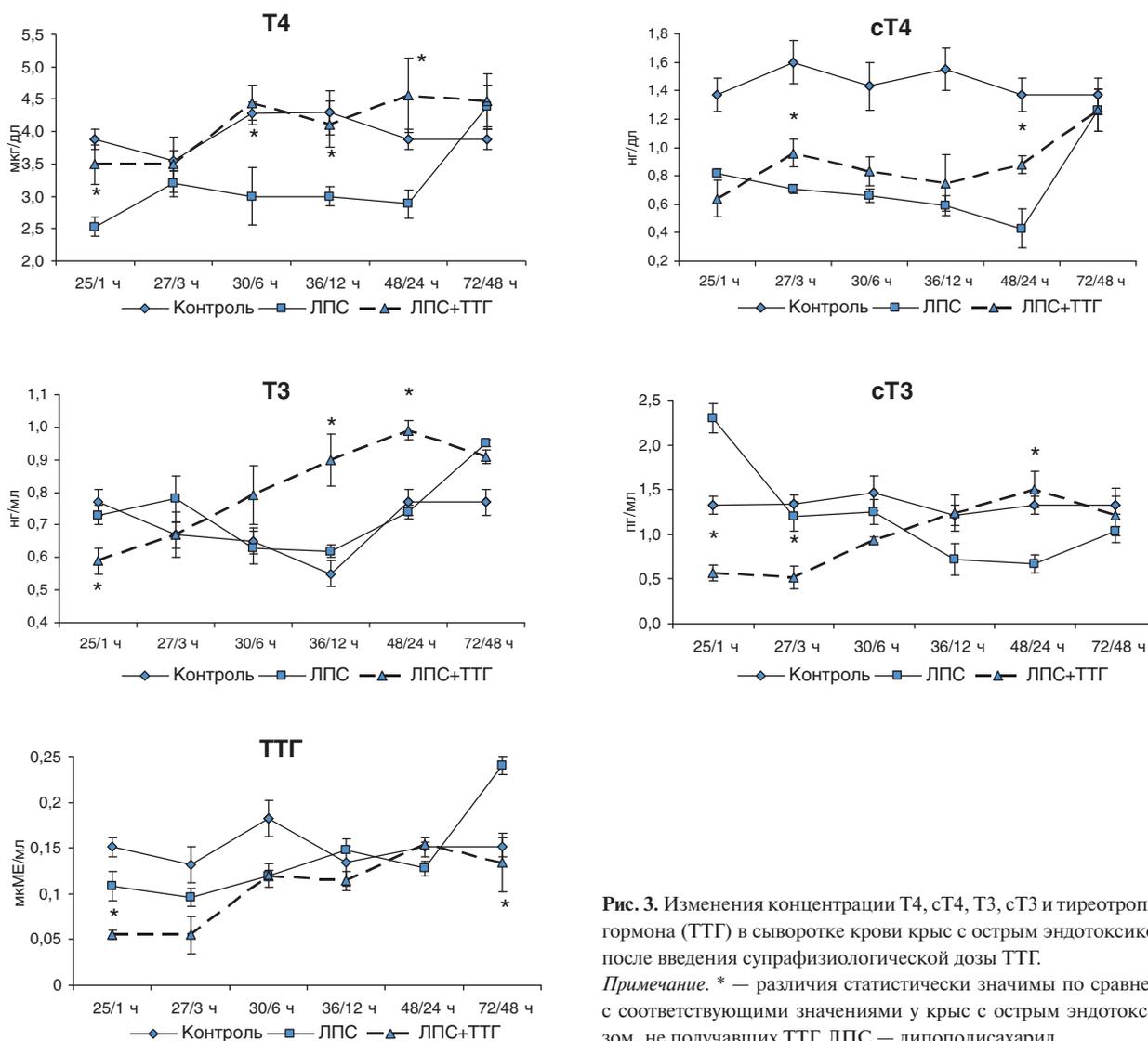


Рис. 3. Изменения концентрации Т4, сТ4, Т3, сТ3 и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови крыс с острым эндотоксикозом после введения супрафизиологической дозы ТТГ.
Примечание. * — различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями у крыс с острым эндотоксикозом, не получавших ТТГ. ЛПС — липополисахарид.

содержания ТТГ на фоне сниженных концентраций тиреоидных гормонов в крови [40].

Эти особенности развития СНТЗ отражаются и на морфологии щитовидной железы. При более выраженном иммунном ответе по Th_1 -типу наблюдаются меньшее увеличение размеров фолликулов и преобладание признаков синтеза тиреоглобулина над его резорбцией, а при менее выраженном иммунном ответе по Th_1 -типу имеют место более крупные размеры фолликулов, а также выраженные проявления неэффективной резорбции тиреоглобулина в центральной зоне долей щитовидной железы [25].

Выраженность реакций иммунной системы влияет и на темпы регресса СНТЗ. У крыс с более высокой продукцией провоспалительных и Th_1 -цитокинов концентрации Т3 и сТ3 в сыворотке крови выше, чем у крыс с менее выраженной продукцией провоспалительных и Th_1 -цитокинов, а увеличение продукции Т4 происходит при сниженной концентрации ТТГ. Восстановление баланса между фазами секреторного цикла фолликулярных тироцитов при менее выраженной реакции иммунной системы развивается в начале, преимущественно в центральной зоне щитовидной железы, а при более выраженной реакции иммунной системы — одновременно в центральной и периферической зоне, что определяет различия в сроках восстановления тиреоидного статуса организма.

Направления патогенетически обоснованной коррекции синдрома нетиреоидных заболеваний

Изучение механизмов развития СНТЗ и разобщающего действия ЛПС на фазы секреторного цикла фолликулярных тироцитов показывает, что коррекция синдрома при помощи препаратов Т4 и Т3, предлагаемая рядом авторов [41–43], является нецелесообразной и будет способствовать лишь усилению действия центрального механизма развития СНТЗ. Патогенетически обоснованным можно считать введение вещества, синхронизирующего фазы секреторного цикла, в первую очередь усиливающего процессы резорбции и расщепления тиреоглобулина. Такой субстанцией является ТТГ. Повышение содержания ТТГ в сыворотке крови возможно как путем введения тиролиберина, так и самого ТТГ. Ряд исследователей придерживаются мнения о том, что первопричиной СНТЗ служит поражение гипоталамуса [1, 2], другие считают первичным поражение гипофиза [44], третьи — одновременное поражение всей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [13]. Таким образом, вне зависимости от выработки тиролиберина гипоталамусом, регуляторный каскад при воздействии ЛПС нарушается на уровне гипофиза, а следовательно, именно он должен быть точкой приложения корригирующего воздействия. На этой гипотезе было основано наше предположение

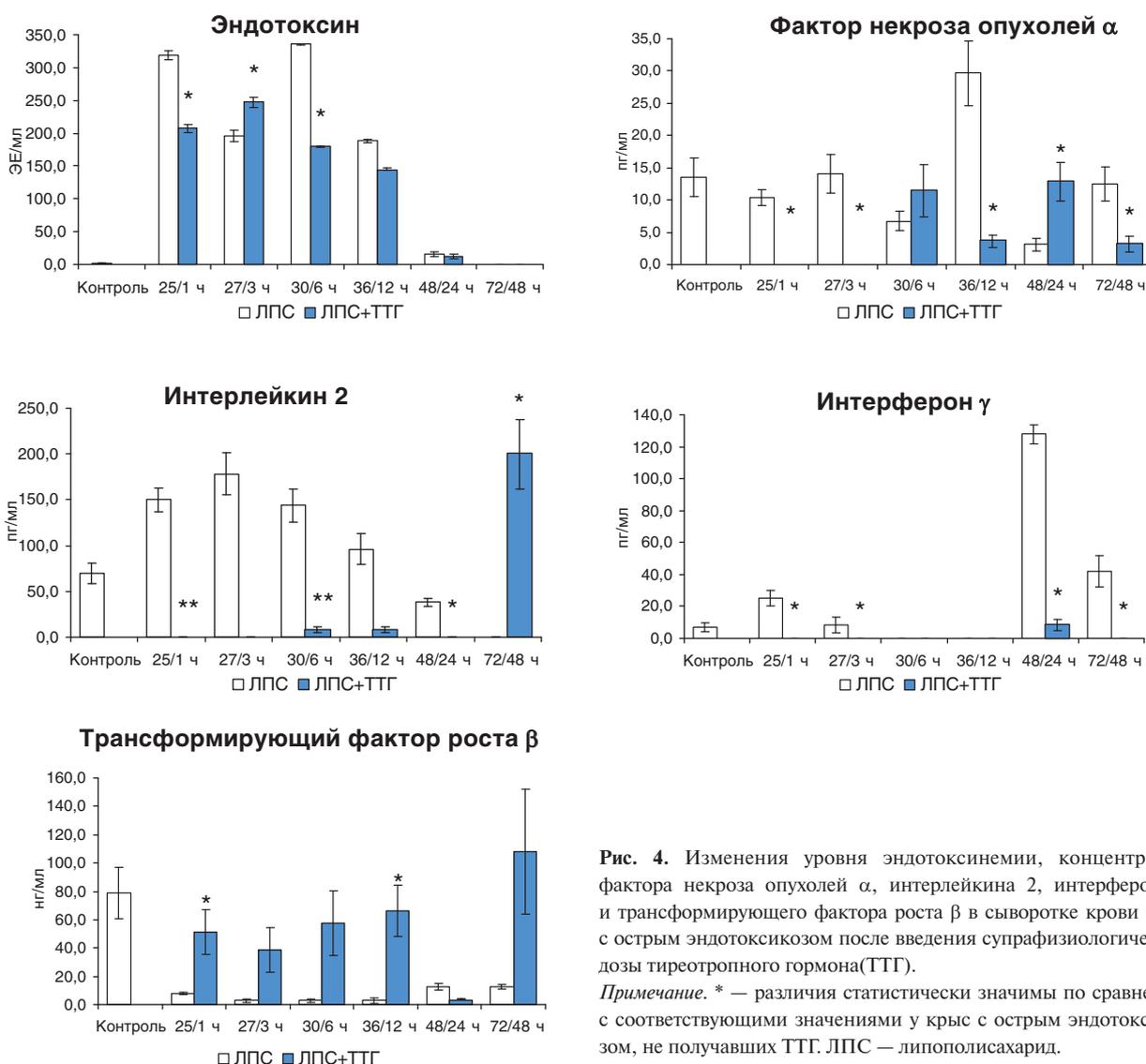


Рис. 4. Изменения уровня эндотоксемии, концентрации фактора некроза опухолей α, интерлейкина 2, интерферона γ и трансформирующего фактора роста β в сыворотке крови крыс с острым эндотоксикозом после введения супрафизиологической дозы тиреотропного гормона (ТТГ).

Примечание. * — различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями у крыс с острым эндотоксикозом, не получавших ТТГ. ЛПС — липополисахарид.

о предпочтительности выбора ТТГ для коррекции тиреоидного статуса перед тиролиберин, Т4 и Т3. Подбирая дозу ТТГ, исходили из того, что она должна быть супрафизиологической, поскольку наблюдаемое увеличение концентрации ТТГ до нормальных значений при бактериальном эндотоксикозе через 36–48 ч после введения ЛПС не оказывало стимулирующего эффекта на щитовидную железу. В то же время она должна была быть меньшей, чем обычно используют в экспериментах по стимуляции щитовидной железы, т.к. при системном воспалительном ответе большой выброс тиреоидных гормонов мог бы привести к коллапсу, гиперазотемии и другим неблагоприятным последствиям.

Введение ТТГ в дозе 0,01 МЕ/кг через 1 сут после введения эндотоксина привело к значительному росту продукции Т4, более выраженному, чем у здоровых крыс после введения аналогичной дозы ТТГ. В первые часы увеличение продукции тиреоидных гормонов было умеренным, и лишь спустя 6 ч наблюдался значительный рост концентрации Т4 и Т3 в сыворотке крови (рис. 3). Возможным объяснением этому может быть усиление не только синтеза тиреоглобулина, но и лизосомальных протеаз. Это подтвердило наши предположения о более выраженной секреции Т4 щитовидной железой при ЛПС-индуцированном эндотоксикозе и целесообразности применения ТТГ для разблокирования отдельных фаз

секреторной деятельности тироцитов [45]. Наблюдаемый эффект от однократного введения ТТГ продолжался до 48 ч. При коррекции СНТЗ на фоне острого эндотоксикоза с помощью ТТГ наблюдали плавное повышение содержания гормонов от менее активных форм к более активным, а также создание депо гормонов в системном кровотоке в виде связи их с транспортными белками сыворотки крови, что является наиболее благоприятной формой коррекции СНТЗ, т.к. не приводит к резкому выбросу активных форм гормонов, а соответственно, снижает риск осложнений, связанных с усилением процессов катаболизма и термогенеза. Полученные результаты позволили опровергнуть еще одну гипотезу о механизмах развития СНТЗ — о нарушении связывающей способности белков сыворотки крови по отношению к Т4 и появлению в системном кровотоке т.н. ингибиторов связывания Т4 с транспортными белками [46]. Повышение концентрации связанного с транспортными белками Т4 свидетельствует об их нормальной связывающей способности. Следовательно, в развитии СНТЗ при остром граммотрицательном бактериальном эндотоксикозе ведущую роль играет снижение продукции тиреоидных гормонов щитовидной железой, а не снижение связывающей способности транспортных белков сыворотки крови.

Для оценки эффективности разработанного метода коррекции СНТЗ было проведено изучение влияния су-

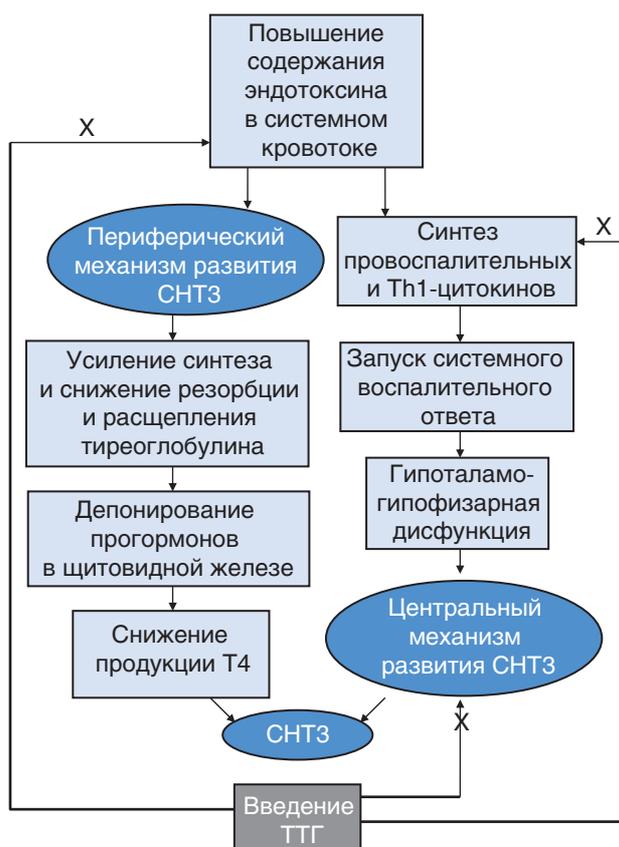


Рис. 5. Схема развития и регресса синдрома нетиреоидных заболеваний при остром эндотоксикозе и точки приложения корригирующего воздействия тиреотропного гормона.

Примечание. X — блокирование тиреотропным гормоном звеньев патогенеза синдрома нетиреоидных заболеваний и поражения печени, СНТЗ — синдром нетиреоидных заболеваний, ТТГ — тиреотропный гормон.

прафизиологической дозы ТТГ на уровень эндотоксинемии, реакцию иммунной системы и органов-мишеней эндотоксина. Необходимость такого исследования была продиктована наличием данных о связи между иммунной системой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осью, которые говорят о том, что ТТГ про-

дуцируется клетками иммунной системы и является, по существу, цитокином [47–49]. Изучение иммуностропного и иммуномодулирующего действия ТТГ продемонстрировало, что оно может осуществляться как непосредственно ТТГ, так и через тиреоидные гормоны [50]. ТТГ увеличивает пролиферацию лимфоцитов, вызванную конканавалином А [51], повышает фагоцитарную активность дендритных клеток селезенки, потенцирует действие интерлейкинов 1β и 12 *in vitro* [52], усиливает выделение биологически активных веществ тучными клетками [53].

По нашим данным, введение ТТГ при остром грам-отрицательном бактериальном эндотоксикозе оказывает иммуномодулирующее действие, снижая синтез провоспалительных и Th₁-цитокинов и повышая интенсивность выработки иммунорегуляторного противовоспалительного трансформирующего фактора роста β в сыворотке крови (рис. 4) [46]. При изучении влияния ТТГ на морфофункциональное состояние печени при эндотоксикозе было установлено, что он также оказывает гепатопротекторное действие, выражающееся в снижении активности в сыворотке крови индикаторных и экскреторных и повышении активности секреторных ферментов, а также в уменьшении степени выраженности дистрофических изменений гепатоцитов [54].

Таким образом, введение ТТГ в супрафизиологической дозе является патогенетически обусловленным и эффективным способом коррекции СНТЗ при грам-отрицательном бактериальном эндотоксикозе и позволяет модулировать иммунный ответ с целью предотвращения гиперпродукции провоспалительных и Th₁-цитокинов, а также улучшает функциональные и морфологические показатели состояния печени, являющейся основной мишенью ЛПС (рис. 5).

Заключение

СНТЗ при тяжелом течении инфекционного заболевания является не только осложнением, но и одним из механизмов патогенеза основного заболевания, своего рода точкой пересечения нарушений взаимодействия эндокринной и иммунной системы, а следовательно, должен быть объектом корригирующего воздействия, способного запустить гомеостатические и саногенетические механизмы.

REFERENCES

- De Groot L. Non-thyroidal illness syndrome is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26: 1163–1170.
- De Groot L. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit. Care Clin.* 2006; 22 (1): 57–86.
- Eber B., Schumacher M., Langsteger W., Zweiker R., Fruhwald F., Pokan R., Gasser R., Eber O., Klein W. Changes in thyroid hormone parameters after acute myocardial infarction. *Cardiology.* 1995; 66 (2): 152–156.
- Joosten K., de Kleijn E., Westerterp M., de Hoog M., Eijck F.C., Hop W.C.J., Voort E.V., Hazelzet J.A., Hokken-Koelega A.C. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (10): 3746–3753.
- Phillips R., Valente W., Caplan E., Connor T., Wiswell J. Circulating thyroid hormone changes in acute trauma: prognostic implications for clinical outcome. *J. Trauma.* 1984; 24: 116–119.
- Vexiau P., Perez-Castiglioni P., Socie G., Devergie A., Toubert M., Aractingi S., Gluckman E. The euthyroid sick syndrome: incidence, risk factor and prognostic value soon after allogenic bone marrow transplantation. *Brit. J. Hematol.* 1993; 85 (4): 778–782.
- Warner M., Beckett G. Mechanism behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J. Endocrinol.* 2010; 205: 1–13.
- Kaptein E. Clinical relevance of thyroid hormone alterations in nonthyroidal illness. *Thyroid Int.* 1997; 4: 22–25.
- Maldonado S., Murata G., Hershman J., Braunstein G. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid.* 1992; 2 (2): 119–123.
- Peeters R., Wouters P., van Toor H. van Toor H., Kaptein E., Visser T., van der Berge G. Serum 3,3',5'-triiodothyronone (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically

- ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (8): 4559–4565.
11. Fliers E., Guldenaar S., Wiersinga W., Swaab D. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 4032–4036.
 12. den Brinker M., Joosten C., Visser T., Hop W., de Rijke Y., Hazelzet J., Boonstra V., Hokken-Koelega A. Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (10): 5613–5620.
 13. Boelen A., Kwakkel J., Thijssen-Timmer D., Alkemade A., Fliers E., Wiersinga W. Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide induced acute illness in mice. *J. Endocrinol.* 2004; 182 (2): 315–323.
 14. Docter R., Krenning E., de Jong M., Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1993; 39: 499–518.
 15. Adler S., Wartyofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2007; 36: 657–672.
 16. Galton V., Schneider M., Clark A., St. Germain D. Life without T4 to T3 conversion: studies in mice devoid of the 5'-deiodinases. *Endocrinology*. 2009; 150 (6): 2957–2963.
 17. Dumont J., Maenhaut C., Pirson I., Maenhaut C. Growth factors controlling the thyroid gland. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 5 (4): 727–754.
 18. Thompson S., Franklyn J., Watkinson J., Verhaeg J., Sheppard M., Eggo M. Fibroblast growth factor 1 and 2 and fibroblast growth factor receptor 1 are elevated in thyroid hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1336–1341.
 19. Derwahl M., Broecker M., Kraiem Z. Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 829–834.
 20. Vella V., Pandini G., Sciacca L., Mineo R., Vigneri R., Pezzino V. A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (2): 245–254.
 21. Yamazaki K., Suzuki K., Yamada E., Yamada T., Takeshita F., Matsumoto M., Mitsuhashi T., Obara T., Takao K., Sato K. Suppression of iodide uptake and thyroid hormone synthesis with stimulation of the type I interferon system by double-stranded ribonucleic acid in cultured human thyroid follicles. *Endocrinology*. 2007; 148 (7): 3226–3235.
 22. Nicola J., Velez M., Lucero A., Fozzati L., Pellizas C., Masini-Repiso A. Functional toll-like receptor 4 conferring lipopolysaccharide responsiveness is expressed in thyroid cells. *Endocrinology*. 2009; 150 (1): 500–508.
 23. Yaglova N.V., Berezov T.T. Reguljatornaya rol' lipopolisakharida v funkcional'noi deyatelnosti shchitovidnoi zhelezy i gipofiza. *Biomed. khimiya*. 2010; 56 (2): 179–186.
 24. Yaglova N.V. Morfofunkcional'nyi analiz razvitiya sindroma netireoidnykh zabolovaniy pri eksperimental'nom endotoksikoze. *Byull. eksp. biol. i meditsiny*. 2009; 148 (11): 584–588.
 25. Yaglova N.V. Morfofunkcional'nye izmeneniya shchitovidnoi zhelezy kryt pri ostrom eksperimental'nom endotoksikoze. *Arkh. patol.* 2010; 3: 24–27.
 26. Yaglova N.V. Ul'trastrukturnye izmeneniya v follikulyarnykh kletkakh shchitovidnoi zhelezy pri vozdeystvii lipopolisakharida. *Klin. i eksp. morfol.* 2012; 1: 47–53.
 27. Yaglova N.V. Rol' endotoksina gramotritsatejnykh bakterij v mekhanizmakh reguljatsii tireoidnogo statusa organizma. *Vopr. pitaniya*. 2010; 3: 18–24.
 28. De Jongh F., Jobsis A., Elte J. Thyroid morphology in lethal nonthyroidal illness: a post-mortem study. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 144: 221–226.
 29. Khmel'nitskii O.K. Shchitovidnaya zheleza zhitel'ei Sankt-Peterburga v norme i pri patologii. *S.-Pb.: SPbMAPO*. 2003. 228 s.
 30. Cherenkov I.A., Glumova V.A., Chuchkova N.N. Morfoloicheskie osobennosti shchitovidnoi zhelezy cheloveka v razlichnykh ekologicheskikh usloviyakh. *Sovr. naukoemk. tekhnol.* 2005; 2: 48.
 31. Khmel'nitskii O.K. Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolovaniy shchitovidnoi zhelezy. *Rukovodstvo. S.-Pb.: SOTIS*. 2002. 288 s.
 32. Boelen A., Kwakkel J., Platvoet-Ter Schiphorst M., Baur A., Kohrle J., Wiersinga W. Contribution of interleukin-12 to the pathogenesis of nonthyroidal illness. *Horm. Metabol. Res.* 2004; 36 (2): 101–106.
 33. Boelen A., Kwakkel J., Platvoet-Ter Schiphorst M., Mentrup B., Baur A., Kohrle J., Wiersinga W. Interleukin-18, a proinflammatory cytokine, contributes to the pathogenesis of nonthyroidal illness mainly via the central part of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151 (4): 497–502.
 34. Boelen A., Platvoet-Ter Schiphorst M., Bakker O., Wiersinga W. The role of cytokines in the lipopolisaccharide-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J. Endocrinol.* 1995; 146 (3): 475–483.
 35. Boelen A., Platvoet-Ter Schiphorst M., Wiersinga W. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 80 (6): 1695–1699.
 36. Boelen A., Platvoet ter-Schiphorst M., Wiersinga W. Immunoneutralization of interleukin-1, tumor necrosis factor, interleukin-6 or interferon does not prevent the LPS-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J. Endocrinol.* 1997; 153 (1): 115–122.
 37. van der Poll T., Van Zee K., Endert E., Coyle S., Stiles D., Pribble J., Catalano M., Moldawer L., Lowry S. et al. Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentration in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80 (4): 1341–1346.
 38. Makarova O.V., Yablonskaya A.M., Mikhailova L.P., Yaglova N.V. Individual'nye razlichiya reaktsii organov-mishenej i immunnoi sistemy pri eksperimental'nom endotoksikoze. *Arkh. patol.* 2009; 4: 37–43.
 39. Yaglova N.V. Vzaimosvyaz' funkcional'noi aktivnosti shchitovidnoi zhelezy i urovnya provospalitel'nykh i immunoreguljatornykh tsitokinov pri ostrom eksperimental'nom endotoksikoze. *Byull. eksp. biol. i meditsiny*. 2009; 49 (6): 635–638.
 40. Yaglova N.V., Berezov T.T. Rol' polarizatsii immunnogo otveta v razvitii sindroma netireoidnykh zabolovaniy. *Vopr. biol., med. i farmatsevticheskoi khimii*. 2009; 4: 17–20.
 41. Siegel N., Gaudio K., Katz L., Reilly H., Ardito T., Hendler F., Kashqarian M. Beneficial effect of thyroxine on recovery from toxic acute renal failure. *Kidney Int.* 1984; 6: 906–911.
 42. Brent G., Herschman J. Thyroxine therapy in patients with severe non-thyroidal illnesses and lower serum thyroxine concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63 (1): 1–8.
 43. Chapatil A., Hendrick S., Lloyd L., Pieper D. The effects of triiodothyronine augmentation on antithrombin III levels in sepsis. *Am. Surg.* 2001; 67: 253–255.
 44. Sumita S., Ujiike Y., Namiki A., Watanabe H., Kawamata M., Watanabe A. Suppression of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and its association with severity of critical illness. *Crit. Care Med.* 1994; 22: 1603–1609.
 45. Yaglova N.V. Narusheniya sekretornogo tsikla follikulyarnykh tirotsitov i ikh korrektsiya tireotropnym gormonom pri eksperimental'nom sindrome netireoidnykh zabolovaniy. *Byull. eksp. biol. i meditsiny*. 2011; 152 (8): 215–219.
 46. Yaglova N.V., Berezov T.T. Rol' tireotropnogo gormona v izmenenii gormonal'nogo i tsitokinovogo profilya pri eksperimental'nom sindrome netireoidnykh zabolovaniy. *Immunologiya*. 2010; 3 (3): 146–151.
 47. Klein J., Wang H. Characterization a novel set of resident intrathyroidal bone marrow-derived hematopoietic cells: potential for immune-endocrine interactions in thyroid homeostasis. *J. Exp. Biol.* 2004; 207: 55–65.

48. Kruger T. Immunomodulation of peripheral lymphocytes by hormones of the hypothalamo-pituitary- thyroid axis. *Adv. Neuroimmunol.* 1996; 6: 387–395.
49. Scofield V., Montufar-Solis D., Cheng E., Estes M., Klein J. Intestinal TSH production is localized in villus «hotblocks» and is coupled to IL-7 production. *Immunol. Lett.* 2005; 99: 36–44.
50. Klein J. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. *Exp. Biol. Med.* 2006; 231: 229–236.
51. Provinciali M., Di Stefano G., Fabris N. Improvement in the proliferative capacity of natural killer cell activity of murine spleen lymphocytes by thyrotropin. *Int. J. Immunopharmacol.* 1992; 14: 865–870.
52. Bagriacik E., Klein J. The thyrotropin receptor is expressed on murine dendritic cells and on a subset of CD43Rbhigh lymph node T cells: functional role of thyroid stimulating hormone during immune activation. *J. Immunol.* 2000; 164: 6158–6156.
53. Yaglova N.V., V.V. Yaglov. Sekreitsiya tuchnykh kletok shchitovidnoi zhelezy pri vozdeistvii tireotropnogo gormona. *Klin. i eksp. morfol.* 2012; 2: 36–40.
54. Yaglova N.V., Berezov T.T. Regulyatornoe vliyanie tireotropnogo i tireoidnykh gormonov na funktsional'nye pokazateli sostoyaniya pecheni pri ostrom eksperimental'nom gramotritsatel'nom endotoksikoze. *Vopr. biol., med. i farmatsevicheskoi khimii.* 2011; 10: 42–47.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Яглова Наталья Валентиновна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией развития эндокринной системы ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН
Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; **тел.:** (499) 120-80-65; **e-mail:** yaglova@mail.ru