

берегу одной реки надо назначать препараты йода, а на правом — тироксин" очень близка к истине, и можно согласиться с рецензентом: "Комментарии совершенно излишни".

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Свириденко Н. Ю., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 6. — С. 3—7.
2. Касаткина Э. П. // Там же. — 1997. — № 3. — С. 3—7.
3. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Ибрагимова Г. В. и др. // Там же. — № 4. — С. 3—6.
4. Касаткина Э. П. // Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии: Материалы Республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов — субъектов Российской Федерации. — М., 1999. — С. 53—64.
5. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 3. — С. 10—15.
6. Ликашвили О. П. Роль техногенного загрязнения окружающей среды в формировании эндемического зоба у детей и выбор оптимальной тактики лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1999.
7. Утенина В. В. Диффузный нетоксический зоб у детей (проблемы и решения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Оренбург, 1999.
8. Boyages S. C. // Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт / Под ред. Г. А. Герасимова. — 1999.
9. Brahmhatt S. R., Brahmhatt R. M., Eastman E. J. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — N 6. — P. 56.
10. Gaitan E. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. Е. Браверман. — М., 2000. — С. 359—378.
11. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 549—556.
12. Lavado R., Auso E., Arifo M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — N 6. — P. 8.
13. Obregon M. J., Calvo R. M., Escobar del Rey F., Moreale de Escobar G. // The Thyroid and Age. — Stuttgart; New York, 1998. — P. 49—73.
14. Schroder, van der Elst J. P., van der Heide D. et al. // Endocrinol. Invest. — 2001. — N 6. — P. 88.
15. The Thyroid and Environment: Merk European Thyroid Symposium / Eds F. Peter et al. — Budapest, 2000.
16. Valsma T., de Vijlder M. // The Thyroid and Age. — Stuttgart; New York, 1998. — P. 39—47.

Поступила 26.11.01

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-092:612.017.1

И. И. Дедов, Е. А. Трошина, С. С. Антонова, Г. Ф. Александрова, А. В. Зилов

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Тиреоидная патология является наиболее частой в структуре эндокринных заболеваний. Вероятно, такая тенденция сохранится и в последующие годы, так как за последнее десятилетие отмечается неуклонное увеличение распространенности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [1].

К классическим органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям относятся диффузный токсический зоб (ДТЗ) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [13]. Иммунологические нарушения встречаются и при других заболеваниях ЩЖ (например, подостром тиреоидите, нетоксическом узловом зобе и папиллярном раке), однако в этих случаях они вторичны. В 1990 г. Р. Вольпе предложил классификацию заболеваний ЩЖ, имеющих иммунологические проявления.

I. Аутоиммунные заболевания (АИЗ) ЩЖ: 1) аутоиммунный гипертиреоз (болезнь Грейвса, базедова болезнь); 2) АИТ: тиреоидит Хашимото (лимфоматозная струма); фиброзный вариант; лимфоцитарный тиреоидит детского и юношеского возраста; послеродовой "немой" тиреоидит; по крайней мере некоторые случаи "немой" тиреоидита; бессимптомный, или "минимальный", АИТ.

II. Неиммунные заболевания ЩЖ с вторичными иммунными реакциями: подострый тиреоидит (Де Кервена); папиллярный рак ЩЖ; узловый зоб.

С начала 80-х годов АИТ диагностируется гораздо чаще, чем раньше. Им страдает примерно 3—4% населения. Явное нарастание распространенности АИТ в последнее время отчасти может быть следствием улучшения методов его диагностики и большей настороженности врачей, но может отражать и реальный рост его распространенности в силу большего потребления йода [4]. Болезнь Грейвса встречается примерно у 1% людей [26].

Несмотря на то что клиническая картина ДТЗ впервые описана Перри в 1825 г., а АИТ—Хашимото в 1912 г., интерес к этим заболеваниям не ослабевает. Более того, в свете современной экологической ситуации, которая способствует бурному росту [12], они приобрели еще большее значение.

Известно, что АИЗ ЩЖ часто сочетаются с сахарным диабетом типа I (СД1), но является ли это результатом специфических генетических изменений, до сих пор остается неясным.

I. Djilali-Saiah и соавт. [22] подтверждают особую роль генов главного комплекса гистосовместимости II класса в патогенезе АИЗ ЩЖ у пациентов с СД1 и предполагают, что некоторые аллели способствуют быстрому прогрессированию СД у генетически предрасположенных лиц.

Генетические маркеры АИЗ ЩЖ и СД1

Одним из важных открытий медицины XX века является система главного комплекса гистосовместимости человека HLA. Такое название Human Leucocyte Antigens (система лейкоцитарных антигенов) дано в связи с тем, что HLA-антигены достаточно полно представлены на лейкоцитах периферической крови человека. Главный комплекс гистосовместимости человека расположен на коротком плече хромосомы 6. Гены HLA делят на 4 класса: I класс включает в себя гены локусов A, B, C; II класс — D-область (D-, DR-, DQ-, DP-сублокусы); III класс — полиморфные гены, контролирующие синтез компонентов комплемента (C2, C4A, C4B), пропердинового фактора (Bf) и др.; IV класс — гены, связь которых с HLA только предполагается. Главный комплекс гистосовместимости принимает участие в реализации важных биологических феноменов: регулирует уровень и синтез стероидных гормонов, кодируемые им белки осуществляют генетический контроль иммунного ответа, HLA-антигены участвуют в межклеточном взаимодействии, контролируют активность комплемента, обуславливают устойчивость и восприимчивость организма к ряду заболеваний. В настоящее время считают, что любое заболевание возникает в результате взаимодействия средовых и генетических факторов. Нарушения в системе иммунорегуляции, приводящие к развитию АИЗ ЩЖ в сочетании с СД1, имеют генетические причины и связаны с воздействиями окружающей среды.

Чувствительность более чем к 40 заболеваниям, имеющим в своем патогенезе аутоиммунный компонент, ассоциирована с HLA-A2, B8, DR3 [9]. Эти заболевания разделены на несколько групп. К группе органоспецифических заболеваний можно отнести ДТЗ, АИТ и др., а к группе Т-клеточно-опосредованных — СД1.

Установлено, что антигены гистосовместимости ответственны не только за предрасположенность к развитию заболеваний, но и за сроки возникновения, характер течения и исход патологического процесса.

К настоящему времени получены многочисленные данные об ассоциации генов HLA с АИЗ ЩЖ и СД1.

Еще в 1976 г. A. Sveigaard и Z. Ryder для объяснения взаимосвязи HLA-системы с эндокринными заболеваниями предложили гипотезу, согласно которой отдельные молекулы HLA имеют структурное сходство с гормонами и поэтому могут конкурировать в процессе физиологического взаимодействия с рецепторами гормонов. При этом, безусловно, гормоны имеют значительно более высокую степень сродства именно к специфическим рецепторам, а не к аллелям HLA. Однако рецепторы расположены на клетках-мишенях, а HLA-антигены присутствуют на всех клетках организма. Это способствует при определенных условиях патологическому связыванию гормонов с HLA и развитию эндокринных расстройств.

С другой стороны, HLA-гены кодируют особенности иммунного реагирования и могут определять предрасположенность к возникновению аутоим-

мунных нарушений, которым также отводят существенное место в возникновении патологии эндокринной системы.

Иммуногенетические факторы имеют важное значение в развитии патологии ЩЖ. Отмечены ассоциации АИЗ ЩЖ с HLA-B8, DR3, DR4 [40].

В основе хронического АИТ (Хашимото) лежит образование аутоантител к различным компонентам ЩЖ, нарушающих синтез тиреоидных гормонов и разрушающих клетки ЩЖ. В восточно-славянской популяции антигены A19, B40 и гаплотипы A2/B15, A9/B16, A9/B27 достоверно чаще встречаются при данной патологии. Это может иметь практическое значение при обследовании семей, где аутоиммунные тиреоидиты встречаются более чем у двух членов семей, т. е. в семейных формах.

Генетические исследования выявили увеличение частоты встречаемости DQA1*0501-DQB1*0201-гаплотипа среди пациентов с АИТ по сравнению с пациентами без АИЗ ЩЖ [23].

В развитии ДТЗ также определенное значение имеют наследственные факторы, сцепленные с HLA. ДТЗ (или болезнь Грейвса—Базедова) характеризуется гиперплазией и гиперфункцией ЩЖ и обусловлен стимуляцией рецепторов ТТГ антителами, которые в настоящее время называют тиреостимулирующими.

Получены данные о генетически обусловленной гетерогенности клинических вариантов течения ДТЗ. У больных с эндокринной офтальмопатией по сравнению с больными без нее достоверно увеличена частота встречаемости HLA-B5 [6].

АИЗ ЩЖ и СД1 часто встречаются в одних и тех же семьях. При этом их пенетрантность и проявление зависят от таких внешних факторов, как стресс, инфекции, травмы, лекарственные средства, курение, облучение, питание (в том числе потребление йода), беременность и старение, каждый из которых влияет на иммунную систему [25].

Среди генов, связанных с СД1, HLA на хромосоме 6p21 является генетическим фактором с самой сильной предрасположенностью к этому заболеванию.

Установлены положительные ассоциации СД1 с такими аллелями системы HLA, как B8, B15, B18 [3] и особенно DR3 и DR4. Отрицательные ассоциации выявлены для HLA-B7, B12, DR2.

При наличии в генотипе одновременно DR3- и DR4-аллелей риск заболевания СД1 возрастает во много раз. В популяции Западной Европы риск развития СД1 у носителей DR3, DR4 повышен в 5 раз [21].

Для объяснения того факта, что не все носители DR3 и DR4 больны СД1, еще в начале 80-х годов была предложена гипотеза, основанная на положении о наличии у каждого фенотипа DR множества антигенных детерминант. Немецкими учеными выявлено, что предрасположенность к СД1, ассоциированная с HLA-DR4, значительно возрастает при наличии в гаплотипе DQ8 [6]. Установлено, что предрасположенность к СД1 ассоциирована с HLA-DQ8 (DQB1*0302/DQA1*0301), а резистентность — с DQ6 (DQB1*0601/DQA1*0103).

Недавние исследования обнаружили, что имеет-ся обобщенный наследственный фактор, который ведет к АИЗ ЩЖ у больных СД1. Так, гаплотип

HLA DQA1*0301-DQB1*0302 чаще встречался у пациентов с СД1 с антителами к тиреоидной пероксидазе — ТПО (39%) по сравнению с пациентами с СД1 без антител к ТПО (23%). Другой гаплотип DQA1*0501-DQB1*0201 у пациентов с СД1 с антителами к ТПО встречался реже [19].

По данным I. Djilali-Saiah [22], частота DQB1*0301 — протективного гена СД1 — была более низкой у пациентов с СД1, чем у пациентов с АИЗ ЩЖ и СД1 (16,8% против 30,5% соответственно). И, наоборот, частота DRB1*04-DQB1*0302 — предрасполагающего к СД1 гена — была выше у пациентов с СД1, чем у пациентов с АИЗ ЩЖ и СД1 (91,3% против 76,1% DR4-позитивных больных).

Среди DR-аллелей DR6 был связан со слабым защитным эффектом против АИЗ ЩЖ у больных СД1. При детальном анализе HLA-гаплотипов показано, что DRB1*0301/DQA1*0501/DQB1*0201 увеличивает риск СД1 независимо от АИЗ ЩЖ, в то время как DRB1*0405/DQA1*0301/DQB1*0401 встречался существенно чаще только у больных СД1 в сочетании АИЗ ЩЖ. Пациенты с СД1 с HLA DRB1*0405/DQA1*0301/DQB1*0302-гаплотипом не имели риска АИЗ ЩЖ [21].

Известно, что основным антигеном при СД1 является GAD 65 (glutamic acid decarboxylase molecule). По данным K. Savola и I. Bonifacio, антитела к GAD связаны с DR3-аллелью и АИЗ ЩЖ.

На присутствие анти tireoидных антител влияют антитела к GAD, но не ICA512-антитела — антитела к фосфатазе (тирозинкиназе) β -клеток поджелудочной железы. Пациенты с чрезмерно высоким уровнем GAD также имеют высокие уровни анти tireoидных антител.

Суммируя приведенные данные, можно выдвинуть следующие основные положения, объясняющие взаимосвязь антигенов HLA с АИЗ ЩЖ (ДТЗ и АИТ) и СД1.

1. Генетически контролируемые нарушения иммунного ответа определяют развитие аутоиммунных реакций.
2. Определенная роль в возникновении АИЗ ЩЖ и СД1 принадлежит способности HLA-антигенов конкурировать со специфическими рецепторами за взаимодействие с гормонами.
3. Наличие определенных антигенных детерминант повышает риск развития АИЗ ЩЖ у больных СД1 с DRB1/DQA1/DQB1-гаплотипом, тогда как DR6 связан со слабым защитным влиянием против АИЗ ЩЖ у больных СД1.
4. Предрасположенность к АИЗ ЩЖ и СД1 в значительной степени обусловлена иммуногенетически контролируемой гетерогенностью клеточного и гуморального ответа на GAD 65.

Сходство патогенеза АИЗ ЩЖ и СД1

Патогенез АИЗ ЩЖ и СД1 обусловлен частичным генетическим дефектом иммунологического надзора, выражающимся в том, что запрещенные клоны тимусзависимых лимфоцитов, направленные против белкового субстрата (антигена) фолликулярного эпителия ЩЖ и β -клеток поджелудочной железы, беспрепятственно развиваются и вступают в реакцию антиген—антитело, вызывая дест-

рукцию фолликулярного эпителия и островковых клеток поджелудочной железы. У здоровых людей размножению запрещенных клонов Т-лимфоцитов препятствует система иммунологического надзора в виде Т-лимфоцитов-супрессоров. Генетический дефект Т-лимфоцитов-супрессоров, проявляющийся под воздействием факторов окружающей среды, приводит к размножению запрещенного клона Т-лимфоцитов с последующим их контактом с антигенами ЩЖ и островковых В-клеток и передачей информации В-лимфоцитам и плазматическим клеткам. Последние продуцируют органоспецифические антитела, которые, кооперируясь с Т-лимфоцитами-киллерами на поверхности клеток фолликулярного эпителия и В-клеток поджелудочной железы, оказывают цитотоксическое влияние на гормонально-активные клетки, вызывая их деструкцию и изменение функции.

Как упоминалось выше, при ДТЗ генетический дефект реализуется через дефицит Т-супрессоров. Р. Вольпе отметил, что между числом неспецифических Т-супрессоров и концентрацией трийодтиронов в сыворотке наблюдалась обратная зависимость. В результате потери иммунологического контроля за выработкой запрещенных клонов Т-лимфоцитов синтезируются тиреоидстимулирующие антитела, которые относятся к группе иммуноглобулинов G. Тиреоидстимулирующие антитела, воздействуя на рецепторы ТТГ, вызывают гиперпродукцию тиреоидных гормонов и увеличение ЩЖ.

При АИТ вследствие патологических иммунных реакций происходит выработка аутоантител, таких как антитела к ТПО и тиреоглобулину, нарушающих синтез гормонов ЩЖ и разрушающих тиреоидные фолликулы.

Р. Вольпе в 1997 г. предложена гипотеза развития АИЗ ЩЖ, разработанная на основе клонально-селекционной теории Бернета (1959). Она состоит в следующем: заболевание обусловлено частичным дефектом иммунологического надзора, что связано со специфическим дефицитом Т-лимфоцитов-супрессоров. В результате воздействия провоцирующих внешних факторов супрессия Т-лимфоцитов ослабляется в такой степени, что они в присутствии антигена и антигенпрезентирующих клеток (например, моноцитов) выходят из-под контроля и активируются. Н. Watanabe и соавт. [39] показали, что дендриты (отростки нервных клеток) являющиеся наиболее эффективными антигенпрезентирующими клетками, которые иницируют и регулируют иммунный ответ. Чтобы исследовать вклад дендритов в патогенез АИЗ ЩЖ, на животных была создана модель экспериментального АИТ, вызванного у мышей иммунизацией тиреоглобулином. Тиреоглобулинопulse дендриты также были перенесены мышам, чтобы стимулировать АИТ. Степень тяжести АИТ положительно коррелировала с антителами к тиреоглобулину и γ -интерферону, указывая, что Th1-клетки активируются тиреоглобулин-импульсными дендритами и принимают участие в патогенезе АИТ. Активированные Т-лимфоциты продуцируют γ -интерферон и цитокины (ICAM, CD40 и др.), что приводит к повреждению фолликулов ЩЖ. Т-лимфоциты-хелперы воздействуют соответствующим образом на В-лимфоциты, кото-

рые превращаются в плазматические клетки и образуют антитела к тиреоглобулину и микросомальным белковым структурам фолликулярного эпителия. Циркулирующие антитела, кооперируясь на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-лимфоцитами-киллерами, оказывают цитотоксическое действие на гормонально-активные клетки ЩЖ, вызывая их деструкцию, постепенное уменьшение их массы и снижение функции ЩЖ. В ответ на повреждающее действие аутоагрессии наблюдается гиперплазия ЩЖ, поддерживающая состояние эутиреоза, а иногда сопровождающаяся признаками гиперфункции. Длительный процесс аутоагрессии приводит к постепенному снижению функциональной активности ЩЖ — прогрессирующему гипотиреозу. По принципу обратной связи нарастает продукция ТТГ гипофизом. В конечном итоге это ведет к образованию зоба. Изложенный выше механизм относится к гипертрофической форме АИТ [14].

Атрофическую форму АИТ связывают с эффектом блокирующих антител к рецептору ТТГ [15]. Циркулирующие в крови аутоантитела к тиреоглобулину и ТПО не способны оказывать повреждающее действие, пока они не скооперируются с Т-лимфоцитами-киллерами, которые выделяют цитотоксические факторы, вызывающие разрушение клеток. Этот процесс носит название антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Сенсибилизированные к специфическим антигенам Т-лимфоциты высвобождают лимфокины, которые участвуют в эффекте цитотоксичности и могут непосредственно повреждать клетки-мишени. К лимфокинам относятся лимфотоксин, фактор хемотаксиса, МИФ-фактор, фактор некроза опухолей и др. Таким образом, в патогенезе АИТ участвуют клеточный и гуморальный компоненты иммунного ответа.

Существуют противоречивые данные о патогенетической роли йода в развитии АИЗ ЩЖ у людей.

Существуют косвенные данные о том, что хронический избыток йода может вызывать манифестацию АИЗ ЩЖ у генетически предрасположенных людей [37]. Йод не индуцирует АИЗ ЩЖ у нормальных индивидуумов.

Механизм, посредством которого избыток йода может увеличивать частоту АИТ, возможно состоит в следующем [36]: повышенная иммуногенность насыщенного йодом тиреоглобулина; повреждение клеток вследствие усиления перекисного окисления липидов; прямой цитотоксический эффект больших доз йода.

Связь между различным потреблением йода и АИЗ ЩЖ основывается на эпидемиологических данных о большей распространенности АИЗ ЩЖ в районах с достаточным потреблением йода по сравнению с йоддефицитными территориями. В пользу этого свидетельствуют следующие данные: АИТ относительно редко встречается в популяции с низким потреблением йода [24]: 13—25% пожилых женщин, проживающих на территориях с адекватным потреблением йода, имеют антитела к ТПО; ДТЗ чаще встречается в областях с достаточным или слабopовышенным потреблением йода [36].

Результаты исследования связи между массовой йодной профилактикой и развитием АИЗ ЩЖ неоднозначны. Этому может быть одно объяснение: в разных странах разные ответы на назначение йода из-за иммуногенетической предрасположенности и различного потребления йода на данной территории.

N. Rose и соавт. [35] получили косвенные данные о том, что увеличение потребления йода сопровождается увеличением распространенности АИТ в США. В своих исследованиях они показали, что Т-клетки людей с АИТ пролиферируют в присутствии йодированного, но не в присутствии нейодированного человеческого тиреоглобулина.

С другой стороны, A. Doufas и соавт. [24] считают, что эндемический эутиреоидный зоб и АИЗ ЩЖ взаимосвязаны. L. Papanastasiou и соавт. [33] назначали йодированное масло пациентам с небольшим эутиреоидным зобом, проживающим на территориях с достаточным потреблением йода, что сопровождалось появлением антител и увеличением лимфоидной инфильтрации ЩЖ.

По мнению Р. Вольпе [4], возросшее потребление йода почти наверняка играет основную роль в увеличении распространенности АИТ.

Таким образом, вопрос о влиянии йода на развитие АИЗ ЩЖ требует дальнейшего изучения.

СД1 — это мультифакториальное аутоиммунное заболевание, развитие которого связано с генетическими, иммунологическими факторами и влиянием окружающей среды. Установлено, что деструктивный процесс В-клеток поджелудочной железы может длиться годами до появления первых клинических признаков и характеризуется наличием циркулирующих антител и Т-лимфоцитов, направленных против островковых клеток поджелудочной железы. Патогенез СД1 связан с выработкой антител к островковым клеткам поджелудочной железы и аутоантител к определенным аутоантигенам, которые прежде всего включают в себя GAD65, инсулин и ICA512 (IA-2). Антигены островковых клеток поджелудочной железы активируют CD8⁺-клетки (Т-лимфоциты-супрессоры) больных СД1 значительно слабее, чем соответствующие клетки здоровых доноров, что свидетельствует о дефекте антигенспецифических супрессорных Т-лимфоцитов. Таким образом, заболевание считается результатом первичного нарушения иммунорегуляции, при которой дисфункция В-клеток обуславливается агрессией недостаточно супрессированных (т. е. сохранивших активность) Т-лимфоцитов против специфических антигенов клеток-мишеней.

На сегодняшний день "классическими" генами, ассоциированными с АИТ, принято считать HLA I и II классов. В последние годы большое значение в патогенезе АИТ и СД1 придается нарушениям апоптоза. Апоптоз — это естественно запрограммированный механизм гибели клетки, который играет важную роль в нормальном развитии ткани, иммунной регуляции и гомеостазе. Дефект апоптоза может вызывать системную аутоиммунную реакцию, которая позволяет выживать аутореактивным лимфоцитам. Этот процесс может быть вовлечен в патогенез ряда АИЗ (в том числе АИТ, ДТЗ и СД1).

Апоптоз может быть инициирован с активации рецепторов гибели клетки или в ответ на повреждение клеток, например при гамма-облучении. При апоптозе используется рецептор гибели клеток Fas и его лиганд FasL. Множество апоптотических белков, включая FAP-1, Bcl-2 и I-FLICE, могут регулировать Fas в ЩЖ и обеспечивать потенциальные механизмы патогенеза АИЗ ЩЖ.

Fas, также названный APO-1 или CD95, является белком мембраны с мол. массой 48 кД и принадлежит к семейству рецепторов белков фактора некроза опухоли. Он был обнаружен в некоторых тканях, таких как тимус, печень, селезенка, яичники и сердце. Нормальная ткань ЩЖ также экспрессирует Fas. FasL регулируется Т-лимфоцитами, спленоцитами и макрофагами. Экспрессия FasL была найдена на тироцитах у пациентов с эутиреоидным зобом.

Bcl-2 — другая связанная с апоптозом молекула, которая экспрессирована в нормальной ткани и опухоли ЩЖ. Bcl-2-протоонкоген — это прототип из семейства генов, которые ингибируют апоптоз. Было показано, что Bcl-2 подавляет процесс запрограммированной гибели клетки.

N. Mitsiades и соавт. [32] обнаружили, что Fas и FasL усиливают, а Bcl-2 подавляет апоптоз в фолликулах ЩЖ у пациентов с АИТ и предположили, что механизм гибели клетки участвует в деструкции фолликулярных клеток при АИТ.

H. Thomas и T. Kay [38] считают, что β -клетки поджелудочной железы также разрушаются частично под влиянием апоптоза. Однако точные механизмы β -клеточной деструкции остаются неясными. Перфорин, секретируемый CD8⁺-лимфоцитами, и интерлейкин-10 участвуют в гибели островковых клеток поджелудочной железы. Существует большое количество и других молекул, включая FasL и цитокины типа γ -интерферона, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α , которые могут участвовать в деструкции β -клеток непосредственно или косвенно. Механизмы апоптоза при СД1 требуют дальнейшего изучения.

В патогенезе АИЗ ЩЖ принимают участие специфические факторы роста. Так, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является мощным стимулятором эндотелиальной клеточной пролиферации *in vivo* и *in vitro*, принимая участие в процессах ангиогенеза. Используя иммуногистохимический метод и реакцию гибридизации *in situ* (ISH), M. Klein и соавт. [27] показали, что при АИТ определяется большой уровень экспрессии VEGF, чем в нормальной ткани щитовидной железы. Обнаружение сосудистого эндотелиального фактора роста может служить неблагоприятным признаком в отношении малигнизации ЩЖ, так как интенсивная продукция этого фактора обычно встречается при дифференцированных карциномах ЩЖ.

Антитела как маркеры АИТ, ДТЗ и СД1

У детей и взрослых больных СД1 с повышенной частотой выявляются антитела к ЩЖ (8–44%) [26]. По данным M. Roldan и соавт., у большинства больных СД1 с антителами к ЩЖ выявлялся эутиреоз (77%), но субклинический гипотиреоз (11%),

явный гипотиреоз (3%), субклинический гипертиреоз (3%) и явный гипертиреоз (6%) также были обнаружены в ходе исследования. Заболевания ЩЖ — наиболее распространенная аутоиммунная патология у больных СД.

Основным патогенетическим звеном при АИЗ ЩЖ считаются нарушения дифференцировки Т-клеток (снижение супрессивной активности и повышение их хелперной функции). При ДТЗ и АИТ количество Т-супрессоров уменьшается, что в свою очередь приводит к избыточному образованию В-клеток и увеличению образования антител. К органоспецифическим антигенам относятся микросомальный антиген (Roitt, 1964), второй коллоидный и клеточно-поверхностный антиген (Doniach, 1975). Антиген, против которого направлено действие микросомальных антител, представляет собой фермент — пероксидазу ЩЖ. Антитела ко II коллоидному антигену часто обнаруживаются у больных АИТ и редко — при ДТЗ. Этот антиген является нейодированным белком коллоида и отличается от тиреоглобулина. Клеточно-поверхностные антитела обнаруживаются у большинства больных с АИЗ ЩЖ. Уровень клеточно-поверхностных антител в высокой степени коррелирует с антителами к микросомальному антигену.

Среди антител, обнаруженных в недавних исследованиях, были прежде всего антитела к тиреоглобулину (Tgab) и микросомальной фракции (Micab). В настоящее время возможно измерить более чувствительные специфические антитела к пероксидазе, которые являются маркерами АИЗ ЩЖ [8]. Антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD 65) являются наиболее чувствительными маркерами СД1.

Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) катализирует образование γ -аминомасляной кислоты (GABA). Две формы GAD (GAD 65 и GAD 67) представлены во многих человеческих тканях, при этом GAD 65 преимущественно встречается в В-клетках островков Лангерганса. Недавние исследования показали, что GAD является одним из аутоантигенов при СД1. Продукция антител против GAD предшествует появлению других аутоантител, таких как IAA и ICA512/IA-2. При манифестации СД1 антитела к GAD были обнаружены в 50–80% случаев. Присутствие антител к GAD у родственников больных СД1 предопределяет высокий риск развития деструкции В-клеток.

Во многих обследованиях больных СД1 обнаруживалась высокая распространенность тиреоидных антител (40% — по данным Smithson [37]; 32% — P. Abrams [19]; 27,7% — C. Chang, C. Huang [20]; 22% — J. Dorman [23]; 22% — R. Lorini [28]; 9% — D. Maugendre и соавт. [30]. Таким образом, данные относительно частоты АИЗ ЩЖ при СД1 значительно различаются.

При АИТ антителам к ТПО отводится ведущее патогенетическое значение.

С целью диагностики АИТ рекомендуется определять одновременно антитела к тиреоглобулину и ТПО. Наличие обоих антител в крови в диагностических титрах является указанием либо на наличие, либо на высокий риск развития аутоиммунной патологии.

В патогенезе ДТЗ ведущая роль отводится антителам к рецептору ТТГ [16].

Присутствие "классических" тиреоидных антител лишь у половины больных ДТЗ и отсутствие четкой связи этих антител с клиническим статусом больных свидетельствуют о том, что они не определяют специфику заболевания.

Ультразвуковое исследование

Основным эхографическим признаком АИЗ ЩЖ является диффузное снижение эхогенности. Чувствительность этого признака составляет 80—85%, что служит убедительным аргументом в пользу широкого использования УЗИ для диагностики АИЗ ЩЖ.

До внедрения УЗИ диагностика АИТ была крайне затруднена. Для этого заболевания характерно, как правило, увеличение органа (ширины и толщины, а также расширение перешейка). За счет этого железа приобретает округло-сглаженный вид. Типичными ультразвуковыми признаками являются различная степень снижения эхогенности; диффузная неоднородность, распространяющаяся по всей железе, — от мелкозернистой до грубой.

При атрофической форме АИТ при УЗИ определяется очень незначительный объем ЩЖ (менее 3 мл).

Следует отметить типичные ультразвуковые варианты АИТ.

1. Диффузная форма, когда имеется увеличенная железа обычной формы с четкими контурами и ультразвуковыми признаками, характерными для АИТ.

2. Очаговая форма, когда типичные ультразвуковые признаки АИТ располагаются локально.

3. На фоне АИТ определяются узлы различной эхогенности и структуры.

Очаговая и диффузная формы АИТ являются проявлением одного и того же заболевания, а возможно, стадиями одного процесса в ЩЖ [17].

При УЗИ ЩЖ больных ДТЗ выявляют 2 группы ультразвуковых признаков: 1) понижение эхогенности диффузного характера, степень которой может достигать уровня акустической плотности мышц; 2) изменение объема органа. На эхограммах прослеживается выбухание передних поверхностей органа, смещение сосудистого пучка латерально и кзади, пищевод не визуализируется, толщина перешейка увеличивается в 2—7 раз. Для ДТЗ характерно равномерное увеличение всех отделов ЩЖ [18].

Картина цветного доплеровского картирования зависит от функционального состояния ЩЖ. При эутиреоидном состоянии васкуляризация ЩЖ может практически не отличаться от нормы или быть несколько сниженной. При повышении функции ЩЖ определяется картина гипervasкуляризации, которая одинакова при АИТ и ДТЗ. Гипervasкуляризация характеризуется в основном артериальными сосудами внутри перегородок паренхимы ЩЖ [11].

Следует подчеркнуть, что УЗИ не позволяет дифференцировать АИТ с ДТЗ (для обоих заболеваний характерно диффузное снижение эхогенности). Поэтому заключение врача, проводящего

УЗИ, не должно содержать в себе диагноза, а только заключение об АИЗ ЩЖ.

Исследование D. Hansen и соавт. [26] показало, что у пациентов с СД1 отмечается увеличенный объем ЩЖ по сравнению с пациентами без диабета в соответствующей по возрасту и полу контрольной группе. Увеличение объема ЩЖ может быть проявлением аутоиммунного процесса, вызывающего изменения в ЩЖ у многих пациентов с СД1.

У пациентов с СД1 выявлено также высокое преобладание структурных изменений ЩЖ при УЗИ (различные степени гипоехогенности).

Отмечается более высокая распространенность ультразвуковой гипоехогенности у больных СД1 по сравнению с пациентами без диабета (40% против 8%) и существенно более высокий уровень ТТГ в группах с выраженной гипоехогенностью ЩЖ по сравнению с группой с неизменной эхо-структурой, что указывает на то, что снижение гипоехогенности при УЗИ является маркером АИЗ ЩЖ.

Вместе с тем некоторые исследователи (Darendeliler и др.) считают, что снижение эхогенности при УЗИ неспецифично для АИЗ ЩЖ, а также встречается, например, при подостром тиреоидите. Несмотря на это, большинство исследователей пришли к мнению о том, что гипоехогенность ЩЖ при УЗИ является ценным прогностическим маркером в аутоиммунной тиреоидной патологии, предопределяющим развитие гипотиреоза [34]. Можно предположить, что снижение эхогенности ЩЖ могло бы стать ранним признаком аутоиммунного процесса в ЩЖ у больных СД1.

Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ с последующим цитологическим исследованием пунктата

Пункционная биопсия в ряде случаев может использоваться с целью дифференциальной диагностики между АИЗ и другими заболеваниями ЩЖ. Наиболее частым показанием к использованию этого метода служит сочетание АИТ с узловыми образованиями ЩЖ. Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ сыграла существенную роль в сокращении числа оперативных вмешательств по поводу АИТ [2].

Морфологические признаки аутоиммунного процесса обычно сводятся к очаговой лимфоидной инфильтрации стромы железы. Эти инфильтраты в основном представлены лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами [5].

Аутоиммунное повреждение железы при ДТЗ имеет свои специфические морфологические проявления: усиленную пролиферацию тироцитов, которая приводит к диффузной гиперплазии и гипертрофии железы, с одновременным повышением функциональной активности тироцитов. При гистологическом изучении ткани при ДТЗ обращает на себя внимание разнообразие формы и величины фолликулов. Нередко обнаруживаются сосочковые и псевдососочковые разрастания на внутренней поверхности фолликула. Обычно фолликулы выстланы высоким цилиндрическим эпителием, отмечаются усиление базофилии цитоплазмы, появление краевой вакуолизации цитоплазмы и гипер-

трофия базально расположенных ядер с формированием гигантских форм. Коллоид имеет жидкое состояние.

При АИТ цитологическая картина характерна: сочетаются многочисленные лимфоидные клетки разной степени зрелости (светлые бластные элементы отражают центры размножения), плазмодциты, "пестрый" состав хронического лимфоидного инфильтрата (макрофаги, гистиоциты, реже нейтрофилы, гигантские многоядерные клетки типа клеток инородных тел), В-клетки (разрозненные, в виде рыхлых структур, иногда очень полиморфные), небольшое число клеток фолликулярного эпителия, войлокоподобные структуры (фрагменты частично разрушенных клеток, расположенных в нитчато-волоконистом субстрате), элементы фиброзной ткани. В зависимости от гистологических особенностей поражения компоненты цитограммы могут быть представлены в различных соотношениях [30].

На сегодняшний день единой морфологической классификации АИТ не существует. М. Э. Бронштейн [7] выделяет 3 основных гистологических варианта.

1. Классический вариант характеризуется обильным клеточным пунктатом практически без примеси коллоида, представленным лимфоидными элементами с примесью иммунобластов, плазматических клеток, макрофагов, гистиоцитами (в основном клетками Ашкенази). Во всех случаях лимфоидный компонент преобладает над эпителиальным.

2. Хронический лимфоматозный тиреоидит характеризуется более скудным пунктатом, представленным в основном зрелыми лимфоцитами с небольшой примесью лимфоидных фолликулов, большим количеством стромальных клеток и тироцитами с признаками дистрофических изменений или трансформированных в клетки Ашкенази.

3. Фиброзный вариант АИТ характеризуется скудным пунктатом, представленным небольшим количеством лимфоидных и плазматических клеток, таким же количеством стромальных клеток или их ядер и еще меньшим числом эпителиальных клеток (тироцитов); коллоид встречается редко.

Диагноз заболевания ставят на основании характерной цитограммы. При особых вариантах цитологической картины (преобладание одного из компонентов — лимфоидного, В-клеточного, фолликулярного, воспалительного, фиброзного) важное значение приобретают клинические, лабораторные и эхографические данные.

Лечение АИЗ ЩЖ

АИЗ являются наиболее частой причиной первичного гипотиреоза (в гормональном анализе крови выявляется сниженный уровень свободного T_4 в сочетании с повышенным содержанием ТТГ в сыворотке крови [10]). Нередко первичный гипотиреоз развивается при АИТ, а также является следствием оперативного, лучевого или медикаментозного лечения ДТЗ.

Многочисленные исследования позволили сделать заключение о том, что оптимальным методом терапии гипотиреоза является ежедневный прием тироксина. Этот препарат обеспечивает организм таким уровнем тиреоидных гормонов, который восстанавливает повышенный уровень ТТГ в сыворотке. Кроме того, у больных с повышенным уровнем ТТГ тироксин снижает титр тиреоидных антител.

Субклинический гипотиреоз — распространенное заболевание, встречающееся у 7—8% женщин (чаще после 50 лет) и у 3% мужчин (по данным М. Lerch, С. Meier, J. Staub, 1999). Пациенты с уровнем ТТГ 5—10 мЕ/л, антитиреоидными антителами и снижением эхогенности по данным УЗИ имеют высокий риск развития явного гипотиреоза. Эти пациенты, как правило, нуждаются в лечении L-тироксином.

После того как оптимальная доза L-тироксина определена, пациентов наблюдают ежегодно для оценки выраженности клинических симптомов и определения уровня ТТГ в крови. Если врач решает не назначать L-тироксин, больного нужно регулярно обследовать, чтобы не пропустить явного снижения тиреоидной функции.

При подозрении на гипотиреоз у больных СД показано определение уровня ТТГ.

Сочетание СД1 с субклиническим и манифестным гипотиреозом усугубляет нарушения метаболизма липидов. Декомпенсация липидного обмена в свою очередь способствует раннему развитию атеросклероза и является прогностически неблагоприятным признаком прогрессирования диабетических ангиопатий.

Тиреоидная дисфункция может нарушать метаболизм углеводов и ухудшать компенсацию у больных СД. С другой стороны, плохая компенсация диабета может вызвать нарушения продукции и метаболизма тиреоидных гормонов. Следует помнить, что плохо компенсированный СД может приводить к изменениям в периферическом метаболизме тиреоидных гормонов, характеризующимся снижением содержания T_3 при нормальном уровне T_4 в сыворотке крови.

По данным Е. McCanlies и соавт. [31], у женщин с СД1 и АИТ в стадии эутиреоза отмечался более высокий процент самопроизвольных выкидышей, чем у пациенток без тиреоидной патологии. Таким образом, присутствие аутоантител может быть ассоциировано с высокой вероятностью спонтанных abortов даже в отсутствие явного заболевания. Это подчеркивает значение идентификации эутиреоидных случаев АИТ у больных СД1 до развития явной тиреоидной дисфункции из-за высокого риска нарушений репродуктивной системы.

Послеродовой тиреоидит также является АИЗ, и женщины с антитиреоидными антителами в I триместре беременности в 33—50% случаев имеют шанс развития тиреоидита в послеродовом периоде. Это заболевание не только проявляется симптомами гипер-, а затем и гипотиреоза, но и может сопровождаться тяжелой послеродовой депрессией. В 25—30% случаев нарушение функции ЩЖ остается постоянным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы / Дедов И. И., Герасимов Г. А., Александрова Г. Ф. и др. — М., 1994.
2. Александров Ю. К. Пункционные методы в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы. — Ярославль, 1996.
3. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1989.
4. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана. — М., 2000.
5. Бомаш Н. Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 1981.
6. Бондаренко А. Л. HLA и болезни. — Киров, 1999.
7. Броштин М. Э. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 3. — С. 30—37.
8. Герасимов Г. А. // Клин. лаб. диагн. — 1998. — № 6. — С. 25—34.
9. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. // Там же. — № 5. — С. 35—41.
10. Гончаров В. П. // Там же. — 1995. — № 3. — С. 31.
11. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы. — М., 1999.
12. Клиническая эндокринология / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
13. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. — М., 1996.
14. Петунина Н. А., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 4. — С. 30—35.
15. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1986.
16. Свириденко Н. Ю., Крюкова И. В., Кеда Ю. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 1. — С. 21—24.
17. Сметанина Л. И. // Лечащ. врач. — 1998. — № 2. — С. 18—19.
18. Цыб А. Ф., Паршин В. С. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 1997.
19. Abrams P., De Leeuw I. et al. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13, N 5. — P. 415—419.
20. Chang C. C., Huang C. N., Chuang L. M. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 44—48.
21. Chuang L. M., Wu H. P. et al. // Hum. Immunol. — 1998. — Vol. 59, N 3. — P. 176—182.
22. Djilali-Saiah I., Bertin E. et al. // Hum. Immunol. — 1998. — Vol. 59, N 3. — P. 176—182.
23. Dorman J., Kramer M. K. et al. // Gac. Méd. Mex. — 1997. — Vol. 133, N 1. — P. 97—103.
24. Doufas A. G., Mastorakos G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140, N 6. — P. 505—511.
25. Endocrinology / Ed. L. J. De Groot. — 1989.
26. Hansen D., Bennedbask F. N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 512—518.
27. Klein M., Picard E. et al. // J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 161, N 1. — P. 41—49.
28. Lorini R. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 9, N 1. — P. 89—94.
29. Luca I. C., Zamfir C. // Rev. Med.-Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 1998. — Vol. 102, N 3—4. — P. 150—151.
30. Maugendre D., Massart C. et al. // Diabete and Metab. — 1997. — Vol. 23, N 4. — P. 302—307.
31. McCanlies E., O'Leary L. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1548—1551.
32. Mitsiades N., Poulaki V. et al. // Ibid. — N 6. — P. 2199—2203.
33. Papanastasiou L., Alevizaki M. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 6. — P. 493—497.
34. Pedersen O. M., Aardol N. P. et al. // Ibid. — N 3. — P. 251—259.
35. Rose N. R., Rasooly L. et al. // Environ. Hlth Perspect. — 1999. — Vol. 107. — P. 749—752.
36. Simescu M., Varcui M. et al. // The Thyroid Gland. — 1998. — N 2. — P. 35—43.
37. Smithson M. J. // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15, N 2. — P. 148—150.
38. Thomas H. E., Kay T. W. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2000. — Vol. 16. — P. 251—261.
39. Watanabe H., Inaba M. et al. // Autoimmunity. — 1999. — Vol. 31, N 4. — P. 273—282.
40. Zantut-Wittmann D. E., Boechat L. H. et al. // S. Paulo Med. J. — 1999. — Vol. 117, N 4. — P. 161—164.

Поступила 16.05.01

© И. А. ЛЕВЧЕНКО, В. В. ФАДЕЕВ, 2002

УДК 616.441-008.64-039.52(048.8)

И. А. Левченко, В. В. Фадеев

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Определение и классификация

Субклинический гипотиреоз (СГ) — клинический синдром, обусловленный стойким пограничным снижением уровня тиреоидных гормонов в организме, при котором определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ [24, 26, 44].

Считается, что значительно повышенный уровень ТТГ свидетельствует уже о манифестном (явном) гипотиреозе, даже если уровень T_4 определяется в пределах нормы [30, 55, 64], что при ТТГ > 10 мЕд/л встречается достаточно редко.

Понятия "субклинический гипотиреоз" и "тиреотоксикоз" стали широко использовать в клинической эндокринологии на протяжении последних десятилетий. Предпосылкой к этому стало внедрение высокочувствительного метода определения уровня ТТГ и широкое использование определения свободной фракции T_4 .

Представление о субклиническом нарушении функции щитовидной железы базируется на харак-

тере взаимоотношения продукции ТТГ и T_4 , основанном на принципе отрицательной обратной связи. Между изменениями уровней ТТГ и T_4 имеется логарифмическая зависимость, согласно которой даже небольшое, еще в пределах нормальных значений, снижение уровня T_4 приводит к многократному повышению уровня ТТГ. Таким образом, уровень ТТГ более чувствительно отражает функцию щитовидной железы и является тестом первого уровня для ее исследования.

В последнее время начинает широко использоваться следующая классификация гипотиреоза, которая в отличие от предшествующих лишена субъективизма, поскольку базируется преимущественно на данных гормональных исследований. Гипотиреоз по степени тяжести подразделяется на

1. Субклинический (уровень ТТГ повышен, уровень T_4 в норме).

2. Манифестный (уровень ТТГ повышен, уровень T_4 снижен): а) компенсированный; б) декомпенсированный.