



## **АИТ В СОСТАВЕ МУЛЬТИОРГАННОГО АУТОИММУННОГО СИНДРОМА**

**А. Б. Назарова**

*Бухарский Государственный Медицинский Институт, Кафедра Эндокринологии*

**Аннотация:** 21 век объявлено «веком аутоиммунных заболеваний», которых к сегодняшнему дню насчитывается более чем ста. Естественное течение аутоиммунного заболевания характеризуется прогрессированием от латентной и субклинической стадий к клинической и связано с наличием специфических циркулирующих аутоантител. В течение жизни человека с одним верифицированным аутоиммунным заболеванием существует высокая вероятность последовательной манифестации других аутоиммунных патологий. Каждый четвертый пациент с хроническим аутоиммунным тиреоидитом заболевает аутоиммунными нетиреоидными патологиями, и наоборот, среди лиц с нетиреоидными аутоиммунными болезнями часто встречается хронический аутоиммунный тиреоидит. Современные представления о патогенетических механизмах развития и прогрессирования аутоиммунных заболеваний позволяют рассматривать хронический аутоиммунный тиреоидит в качестве «сигнальной патологии» при мультиорганном аутоиммунном синдроме.

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания щитовидной железы; аутоиммунные полигландулярные синдромы; мультиорганный аутоиммунный синдром; хронический аутоиммунный тиреоидит; аутоиммунные заболевания

Хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был впервые описан Хашимото в 1912 г. На сегодняшний день известно несколько вариантов течения этого заболевания. По морфологическим особенностям выделяют гипертрофическую форму АИТ и атрофическую форму АИТ (доминируют признаки фиброза).[1]. Очевидно, что между известными вариантами заболевания существуют тонкие различия генетического и/или патогенетического характера, но имеется и много общего, вследствие чего их вполне обоснованно объединяют под одним названием аутоиммунного заболевания щитовидной железы (АЗЩЖ) — «хронический аутоиммунный тиреоидит».

АИТ является HLA-ассоциированным заболеванием, однако его атрофическая и гипертрофическая формы связаны с разными гаплотипами.

У родственников первой линии родства пациентов с АИТ риск развития этого же заболевания в 9 раз выше, чем в общей популяции. Ежегодная заболеваемость АИТ во всем мире составляет 0,3–1,5 случая на 1000 человек. Распространенность АИТ наиболее высока у женщин и достигает 2–11% в зависимости от возраста. Среди взрослых лиц в 90% случаев АИТ выявляется именно у женщин [2].

### **Распространенность АИТ**

Анализ литературных источников показал, что сведения о реальной заболеваемости АИТ достаточно скудны и противоречивы. Говорить о точной распространенности собственно АИТ не представляется возможным, так как самостоятельная клиническая проблема в современной



зарубежной научной литературе практически не обсуждается, оценивается только наиболее важный исход — гипотиреоз [2, 3]. Однако отечественными исследователями данная патология рассматривается отдельно [4]. В то же время существуют достаточно обширные сведения о распространенности в популяции носительства антител к ткани щитовидной железы и частоты гипотиреоза.

#### **Факторы внешней среды в развитии АИТ**

В структуре причинно-следственных взаимосвязей развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ факторы внешней среды занимают 31,8 %, являясь пусковым механизмом аутоиммунного процесса у лиц с генетической предрасположенностью к развитию АИТ [5, 6]. Радиационный фактор в развитии АИТ, в результате которой произошел выброс радионуклидов в окружающую среду, была отнесена к наиболее радиоактивно загрязненным территориям. Два радионуклида: короткоживущий  $^{131}\text{I}$  и долгоживущий  $^{137}\text{Cs}$  — внесли самый большой вклад в дозу облучения населения.

#### **Микроэлементный дисбаланс при аутоиммунном тиреоидите**

Анализ современных литературных данных показывает, что заболевания ЩЖ связаны с дисбалансом ряда микроэлементов (селена, цинка, меди, хрома и других), участвующих в синтезе тиреоидных гормонов и влияющих на обмен йода.

Селен участвует в превращении Т4 в реверсивный или активный Т3 в составе фермента дейодиназы, а также разрушает избыток перекиси водорода при помощи глутатионпероксидазы и тиотедоксинредуктазы, и таким образом сохраняет целостность тироцитов. В эксперименте с селеновой недостаточностью снижалась конверсия Т4 в Т3, что доказало роль селена в действии тиреоидных гормонов. Действие селен-зависимых дейодиназ в тканях находится под контролем селена рациона и имеет гормональную регуляцию (предполагается, что контролируется тиреотропным гормоном (ТТГ)). [7].

Цинк также относится к эссенциальным микроэлементам и оказывает регуляторное воздействие на синтез Т4 через тиреоидсвязывающий белок ядерного рецептора, Т3 оказывает влияние на секрецию ТТГ, что объясняет необходимость данного микроэлемента для реализации биологического эффекта тиреоидных гормонов. Изменения уровня цинка в суточной моче — показатель для оценки дисфункции ЩЖ; так, при ее гипофункции выявлена сниженная экскреция цинка с мочой.

Медь в качестве металлоферментов принимает участие в процессе перевода неорганического йода в органические соединения, ей принадлежит существенная роль в обеспечении тиреоидного синтеза. Установлено, что дефицит меди способствует развитию гипотиреоза через снижение активности йодиназы, участвующей в присоединении йода к тирозину, а также через снижение активности цитохромоксидазы, церулоплазмينا. Исследовалась зависимость распространенности нетоксического зоба от уровня содержания меди в окружающей среде; установлено снижение уровня меди в крови у детей с диффузным зобом в 1,3–1,8 раза по сравнению с контролем [10].

Ряд микроэлементов способны изменять иммунную реакцию, при этом многие элементы оказываются избирательными в осуществлении своих регулирующих функций. Установлены возможность воздействия микроэлементов на иммунитет, конкретные точки приложения их эффектов, влияние на различные этапы метаболизма иммунокомпетентных клеток

Нарушение механизмов иммунной регуляции при АИТ и гипотиреозе В отечественной и зарубежной литературе продолжает обсуждаться вопрос о первичном поражении иммунной системы при АИТ. Несмотря на это, предложенная R. Volpe гипотеза развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ остается актуальной и сегодня. Так, аутоиммунная патология ЩЖ возникает в результате нарушения регуляторных процессов в самой иммунной системе и это нарушение связано с наследственным дефектом антигенспецифических Т-супрессоров ( $\text{CD3+CD8+}$ ) и влиянием факторов окружающей среды на иммунорегуляцию.[9,10].



### Механизмы развития АИТ

АИТ является, как и прочие аутоиммунные заболевания, результатом нарушения иммунорегуляции в сочетании с органической дисфункцией, которая, в свою очередь, представляет собой следствие антигенспецифической атаки, дополняемой недостаточной супрессией (и, следовательно, активацией) лимфоцитов, действие которых направлено на антигены на тироцитах (клетках-мишенях), а также в сочетании с выработкой различных цитокинов, воздействующих на клетки-мишени с близкого расстояния. Нарушение иммунологической ауто толерантности лежит в основе формирования АИТ [2]. Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) играют ключевую роль в поддержании ауто толерантности и иммунного гомеостаза. Они оказывают супрессивное воздействие на остальные клетки иммунной системы, тем самым осуществляя контроль иммунного ответа и супрессию воспалительных реакций путем прямого подавления и модулирования функции эффекторных Т-клеток. При аутоиммунных процессах, в частности при ХАИТ, отмечаются снижение числа и функциональной активности Treg, а также несостоятельность фермента каспазы, участвующего в обеспечении их функционала [3].

Известно, что в патогенезе гипертрофической формы АИТ в большей степени задействованы Th1 (клеточный иммунитет), а в патогенезе его аВ качестве вероятных механизмов, лежащих в основе развития АИТ, рассматриваются:

- нарушение центральной регуляции толерантности к тиреоглобулину (ТГ), которая предшествует нарушению толерантности к тиреопероксидазе (ТПО) (указывает на большую иммуногенность ТГ перед ТПО);
- дефицит и/или дисфункция регуляторных Т-клеток (Treg), не участвующих в развитии ауто толерантности к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ);
- нарушение ауто толерантности к рецептору ТТГ при участии молекул главного комплекса гистосовместимости, обеспечивающих его полиморфизм; • факторы окружающей среды и химическая модификация тиреоидных аутоантигенов; • молекулярная мимикрия и фетальный микрохимеризм и др. [8].

Следует отметить, что пероксидаза щитовидной железы является ведущим патогенетически значимым аутоантигеном. При АИТ в сыворотке крови больных выявляются в 90–100% случаев аутоантитела к ТПО. Наличие аутоантител к ТПО — показатель агрессии иммунной системы по отношению к собственному организму. В отличие от других, аутоантитела к ТПО являются комплементфиксирующими и непосредственно участвуют в комплементзависимой цитотоксичности, вызывающей усиление органоспецифической аутоагрессии. Высокая частота встречаемости аутоантител к ТПО наблюдается нередко при нетиреоидных заболеваниях: сахарном диабете (25%), пернициозной анемии (52%) и первичном билиарном циррозе (29%) [9].

Как уже было отмечено выше, провоцирующие факторы окружающей среды (стресс, инфекция, травма, лекарственные препараты, курение, старение) могут подавлять функционирование неспецифических Ts, усугубляя этим антигенспецифическую дисфункцию Ts, а формирующийся очаг аутоиммунного повреждения ткани ЩЖ (или любого другого органа) с течением времени рекрутирует в пораженную ткань все большую популяцию клонов неспецифических Т-лимфоцитов [8].

Система HLA играет ключевую роль в процессировании и презентации антигенов. Презентация антигена генами HLA классов I и II является принципиально важным фактором развития аутоиммунных заболеваний, в т.ч. АИТ. При этом запускаются сложное взаимодействие между антигеном, присутствующим на клетках-мишенях и вырабатываемым этими клетками, АПК, хелперно-индукторными Т-лимфоцитами CD4, эффекторными Т-лимфоцитами и супрессорными (регуляторными)/цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8, и выработка активированными таким образом Т-лимфоцитами интерферона-гамма (ИФН-γ), а



также определенных цитокиновых профилей (т.е. клеток Th1 и Th2) и связующих молекул (например, молекул межклеточной адгезии (ММА-1), белков теплового шока и т.д.).[6,7] .

Все они также играют важную роль в координации иммунного ответа. Например, экспрессия ММА-1 и белка клеточной адгезии 1-го типа тиреоидными клетками, которая в норме не осуществляется, но при АИТ носит очевидный характер и усиливает активацию лимфоцитов. Тиреоцитный белок теплового шока-72 также экспрессируется только клетками, пораженными аутоиммунной атакой, но не в норме. Подобная экспрессия может оказывать некоторый иммуномодулирующий эффект в форме усиления связывания иммуноглобулина. Тиреоидные клетки могут вследствие цитокиновой стимуляции или комплементарной атаки продуцировать и некоторые другие иммуноактивные молекулы (например, простагландин Е2, ИЛ-6 и ИЛ-8), что дополнительно усиливает тиреоцитно-иммуноцитную сигнализацию [5, 6]

И все-таки, является ли наличие значимой внутренней аномалии в тиреоците или в аутоантигенах щитовидной железы обязательным условием для стимулирования развития АИТ? Казалось бы, да, поскольку аутоиммунитет — это реакция иммунной системы на аутоантиген, выработанный в результате повреждения ткани-мишени или на какой-то другой антиген, экспрессируемый в ней. Однако у здоровых людей лимфоциты обладают необходимыми генами и способностью вырабатывать антитиреоидные антитела в ответ на усиленный выброс антигена щитовидной железы из воспаленных и поврежденных тиреоцитов, но сам по себе подобный избыточный выброс антигена в иммунную систему к АИЗЩЖ не приведет. Реакция иммунной системы в этом случае должна быть и будет в норме преходящей (что и происходит при вирусном поражении ткани щитовидной железы при подостром тиреоидите или коронавирусной инфекции, когда наблюдается преходящий адекватный иммунный ответ на высвобождение антигена, но развития АИТ не происходит у подавляющего количества пациентов [7].

Только у очень ограниченного круга лиц (вероятно, имеющих генетическую предрасположенность к развитию аутоиммунных патологий) вирусный или микробный антиген, обладающий сходством с аутоантигеном (молекулярная мимикрия), способен запускать выработку аутоантител, которые вступают в перекрестную реакцию с аутоантигеном, после чего иммунный ответ вступает в реакцию с соответствующими структурами любых аутологичных клеток, в т.ч. тиреоцитов.

Факты наличия врожденных генетически обусловленных аномалий в тиреоците у людей не подтверждены, многие исследователи склонны полагать, что клетки пораженной аутоиммунным процессом щитовидной железы человека в сущности, нормальны и не имеют признаков исходных генетических нарушений.

Следовательно, возникновение АЗЩЖ зависит в первую очередь от наличия исходных (генетических) нарушений в иммунной системе. Это положение подтверждается частым наличием сочетанных аутоиммунных патологий у одного и того же человека. Причем сочетание именно АИТ с другими аутоиммунными патологиями позволяет рассматривать именно это заболевание щитовидной железы в качестве «сигнального», а его выявление должно насторожить клинициста в отношении большой вероятности наличия или возникновения все новых и новых аутоиммунных заболеваний у одного и того же пациента [8].

Известно, что поражение двух и более эндокринных желез дает основание для диагноза «аутоиммунный полигландулярный синдром» (АПС). Однако, помимо поражения органов эндокринной системы, в состав АПС может входить и аутоиммунное поражение неэндокринных органов. В этой связи в последние годы предлагается новая классификация АПС, в которой все чаще выделяется вариант, именуемый мультиорганным аутоиммунным синдромом (АПС/МАС-3) [9].

В итоге, в зависимости от комбинаций аутоиммунных поражений, выделяют четыре подтипа АПС/МАС-3, а именно:



- подтип А — характеризуется АЗЩЖ в сочетании с любым другим аутоиммунным эндокринным заболеванием, за исключением 1-ХНН и гипопаратиреоза;
- подтип В включает АЗЩЖ и аутоиммунные заболевания ЖКТ (тиро-гастральный синдром);
- подтип С представляет собой сочетание аутоиммунного поражения кожи, нервной системы или крови с АЗЩЖ;
- подтип D — это сочетание АЗЩЖ и любого аутоиммунного ревматического заболевания. В рамках данного подтипа выделяется его неполная форма (наличие АЗЩЖ и антител, характерных для ревматических заболеваний, либо наоборот, — наличие носительства антитиреоидных антител и манифестного аутоиммунного ревматического заболевания).

Примерно 1/3 женщин и 1/4 мужчин с клиническими, субклиническими или потенциальными аутоиммунными заболеваниями предрасположены к развитию других аутоиммунных патологий, а АПС/МАС-3 является наиболее частым АПС во всем мире [24]. Важно отметить, что генетическая предрасположенность к АПС/МАС-3 может наблюдаться более чем у одного члена семьи, различные аллели HLA класса II коррелируют с АПС/МАС-3 в зависимости от ассоциированных с ним аутоиммунных заболеваний. Другими вовлеченными генами являются те, которые кодируют лимфоидную тирозин-фосфатазу и цитотоксический антиген-4, ассоциированный с Т-лимфоцитами [7].

#### Литературы:

1. Zhang QY, Ye XP, Zhou Z, et al. Lymphocyte infiltration and thyrocyte destruction are driven by stromal and immune cell components in Hashimoto's thyroiditis. *Nat Commun.* 2022;13(1):775. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28120-2>
2. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J.* 2009;6(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-57>.
3. Volpé R. A perspective on human autoimmune thyroid disease: is there an abnormality of the target cell which predisposes to the disorder? *Autoimmunity.* 1992;13(1):3-9. doi: <https://doi.org/10.3109/08916939209014629>
4. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev.* 2014;35(1):59-105. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-10553>.
5. Vendrame F, Segni M, Grassetti D, et al. Impaired caspase-3 expression by peripheral T cells in chronic autoimmune thyroiditis and in autoimmune polyendocrine syndrome-2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):5064-5068. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-13584>.
6. Zhang QY, Ye XP, Zhou Z, et al. Lymphocyte infiltration and thyrocyte destruction are driven by stromal and immune cell components in Hashimoto's thyroiditis. *Nat Commun.* 2022;13(1):775. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28120-2>
7. Лабораторная диагностика / Под ред. Кондрашевой Е.А., Островского А.Ю. — М.: Медиздат; 2018. 720 с. [Laboratornaya diagnostika. Ed. by Kondrasheva EA, Ostrovsky AYU. Moscow: Medizdat; 2018. 720 p. (In Russ.)].
8. Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (обзор литературы) // Медицинская иммунология. — 2016. — Т. 18. — №3. — С. 209-220.



9. Ahtamovna, Z. Z. . (2022). Diffusetoxic Goiter, Diagnosis and Treatment. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES, 1(6), 331–336.
10. Nazarova A.B. The Role of Vitamin D in the Reproductive System of Women, American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149), 2023