УДК 616.441-092

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АУТОИММУННЫХ ТИРЕОПАТИЙ

Шагалова Н.Я.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: shagalovan@list.ru

Аутоимунные тиреопатии занимают ведущее место в структуре заболеваний щитовидной железы. К ним относятся как заболевания, сопровождающиеся гипертиреозом – диффузный токсический зоб, так и гипотиреозом – аутоиммунный тиреоидит Хашимото. Наличием тесной взаимосвязи между иммунной и эндокринной системами обусловливаются многие особенности патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Значимый вклад в развитие аутоиммунного процесса при аутоиммунных тиреопатиях вносит наличие мутаций по следующим генам – ctla4, stat4, cd247, bcl2l/l15, magI3, phtf1, ptpn22 и gpr103. Аутоиммунные тиреопатии – это заболевания с наследственной предрасположенностью, в основе которых лежит иммунное воспаление щитовидной железы, проявляющееся изменениями тиреоидного статуса, как в сторону гипер- так и гипотиреоза, при этом клинические проявления данных заболеваний не исчерпываются нарушениями тиреоидного статуса, большой вклад в патогенез данных нозологий вносят вторичные нейроиммунноэндокринные нарушения как отражение существующего аутоиммунного процесса.

Ключевые слова: аутоиммунные тиреопатии, диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит Хашимото.

SPECIAL FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE

Shagalova N.Ja.

FSBEI HE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: shagalovan@list.ru

Autoimmune thyroid disease occupies a leading place in the structure of thyroid pathology. These include diseases like hyperthyroidism accompanied – diffuse toxic goiter and hypothyroidism – an autoimmune Hashimoto's thyroiditis. There is a close relationship between the immune and endocrine systems are due to many features of the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. A significant contribution to the development of autoimmune process in autoimmune thyroid disease brings the presence of mutations in the following genes - ctla4, stat4, cd247, bcl2l / l15, magI3, phtf1, ptpn22 and gpr103. Autoimmune thyropathology this disease with genetic predisposition, which are based on immune inflammation of the thyroid gland, thyroid status changes manifested as towards hype- and hypothyroidism, and the clinical manifestations of these diseases are not limited to disorders of the thyroid status, a large contribution to the pathogenesis data contribute diseases secondary immunological and endocrine disorders as a reflection of an existing autoimmune process.

Keywords: autoimmune thyroid disease, diffuse toxic goiter, autoimmune Hashimoto's thyroiditis.

Аутоимунные тиреопатии (АТ) занимают ведущее место в структуре заболеваний щитовидной железы (ЩЗ) [2, 7]. К АТ относятся как заболевания, сопровождающиеся гипертиреозом – диффузный токсический зоб (ДТЗ), так и гипотиреозом – аутоиммунный тиреоидит Хашимото (АТХ) [2, 7, 23].

Наличием тесной взаимосвязи между иммунной и эндокринной системами обусловливаются многие особенности патогенеза АТ [6, 12, 21].

Рецепторы к тиреотропному гормону (ТТГ) обнаружены на многих клетках иммунной системы (моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и Т-лимфоцитах). ТТГ может усиливать как Т-зависимую, так и Т-независимую продукцию антител. Наряду с центральной

выработкой ТТГ, показана его периферическая продукция дендритными клетками, моноцитами и Т-лимфоцитами [8].

На клетках иммунной системы выявлена экспрессия ядерных рецепторов к трийодтиронину (Т3) (Т3Rα1 и Т3Rα2). В экспериментах на нокаутных по генам *t3rα1* и *t3rαα2* мышах отмечается выраженное падение количества иммунокомпетентных клеток в селезенке и дефекты пролиферации предшественников В-лимфоцитов [16].

У пациентов с тиреотоксикозом на фоне супрессивной терапии L-тироксином выявлен рост концентрации в сыворотке крови ИЛ-18, sИЛ-2R и увеличение количества NK-клеток. После отмены L-тироксина и перехода в гипотиреоидное состояние параметры клеточного иммунитета возвращались к норме [17].

На дендритных клетках щитовидной железы выявлена экспрессия рецепторов к Т3, что свидетельствует о возможности тиреоидных гормонов оказывать влияние на процессы пролиферации, дифференцировки и соответственно на функцию дендритных клеток. Физиологические концентрации Т3 вызывают экспрессию маркеров созревания дендритных клеток (MHC II класса, CD80, CD86 и CD40), усиливают продукцию ИЛ-12, стимулируют способность ДК вызывать пролиферацию и созревание наивных Т-клеток, продукцию ими ИФ-γ [22].

Значимый вклад в развитие аутоиммунного процесса при АТ вносит наследственная предрасположенность. Давно известно о наличии генов, которые влияют на формирование аутоиммунной патологии. По результатам исследования генома больных АТ выявлены локусы хромосом 2 (2q33), 6 (6p21), 8(8q24), 12 (12q22) и 13 (13q32), гены которых участвуют в развитии заболевания [5].

Наиболее важной является хромосома 2, на своем длинном плече она несет последовательность генов, которая отвечает за синтез ингибирующего рецептора CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4). CTLA-4 – это мощный ингибитор активации Т-лимфоцитов.

У людей, страдающих АТ, дефект именно в этом локусе провоцирует развитие иммунного процесса. При воздействии на щитовидную железу триггерных факторов (избыточное потребление йода, травмы ПЖ, инфекционные заболевания, вызванные вирусом гепатита С, HTLV-1, EBV, парвовирусом В19, *Yersinia enterocolitica* и др.) происходит повреждение тиреоцитов. Это запускает процесс миграции антигенпрезентирующих клеток (АПК) к месту повреждения и захват АПК аутоантигенов, с целью дальнейшей презентации аутоантигенов Т-лимфоцитам. Презентация сопровождается продукцией ИЛ-12, ФНО-α. После этого начинается процесс дифференцировки Т-лимфоцитов и выбора пути развития иммунного ответа в сторону либо CD4+ , либо CD8+ лимфоцитов.

Для того чтобы CD4+ Т-клетки активировались, необходимо наличие на их мембране определенных специфических мембранных рецепторов (CD28, CTLA-4/CD152 и CD-40L), которые будут комплементарно связываться с ко-стимулирующими молекулами (B7.1/CD80, B7.2/CD86, B7h/CD40) дендритных клеток. B7.1 и B7.2 могут взаимодействовать как с CTLA-4, так и с CD28.

Взаимодействие B7 с CD28 стимулирует выработку ИЛ-2, который индуцирует пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов. Если же B7 связывается с CTLA-4, то возникает препятствие для дальнейшего взаимодействия B7/CD28, что предупреждает продукцию ИЛ-2 и ингибирует процесс дифференцировки и пролиферации CD4+ Т-лимфоцитов.

Таким образом, осуществляется баланс между процессами ингибирования и индукции иммунного ответа. Если все эти условия соблюдены, то иммунный ответ будет одновременно эффективным и «безопасным» (в отношении развития аутоиммунного процесса).

У людей с генетической предрасположенностью имеется дефект гена CTLA-4. Нарушение функционирования этого рецептора ведет к нерегулируемому возбуждению CD4+ Т-лимфоцитов и развитию аутоиммунного процесса. Активированные В-клетки синтезируют аутоантитела класса G преимущественно к таким антигенным детерминантам, как тиреопероксидаза и тиреоглобулин [5, 19].

Низкая экспрессия рецептора CTLA-4 снижает возможность их активации Treg. Что ведет к снижению контроля пролиферации CD8+ Т-лимфоцитов. Избыточное количество CD8+ Т-лимфоцитов ведет к избыточной продукции ИФ-γ. ИФ-γ, в свою очередь, стимулирует продукцию фолликулярными клетками ЩЖ хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CXCL11), взаимодействующих исключительно с хемокиновым рецептором CXCR3, которые приводят к еще большей активации CD8+ Т-лимфоцитов [5, 10, 23].

Показано повышение риска развития АТ у людей с дефектом гена *stat4,* его продукт – фактор транскрипции STAT4, активирует транскрипцию генов в ответ на провоспалительные цитокины. Кроме того, было выяснено, что STAT4 участвует в развитии АТ у пациентов с псориазом [18].

На поверхности Т-лимфоцитов располагается гликопротеин CD3, экспрессия которого идет совместно с Т-клеточным рецептором (ТКР). Роль CD3 заключается в обеспечении процесса адгезии Т-лимфоцитов с АПК. Гликопротеин CD3 состоит из нескольких цепей. Мутации в гене *cd247* ведут к формированию нового варианта дзета-цепи CD3 рецептора, что влияет на сродство Т-лимфоцитов к аутоантигенам, стимулируя развитие аутоиммунного процесса, в частности в ЩЖ [5, 14].

Наряду с перечисленными важное значение в патогенезе АТ имеют мутации в генах *bcl2l/l15*, *magI3*, *phtf1*, *ptpn22* и *gpr103* [5].

Известны исследования, показывающие наличие взаимосвязи между микрофлорой кишечника синтезируемыми ею эндотоксинами, а также активностью эндотоксинового иммунитета с частотой развития ДТЗ [1].

Аутоиммунный процесс ведет к иммунному воспалению в тканях ЩЖ, ее дистрофии и дальнейшему фиброзу. Снижение синтеза тиреодных гормонов ведет к усилению выработки ТТГ по механизму обратной связи. ТТГ провоцирует рост эпителия щитовидной железы [14, 15, 23].

Большое влияние на продукцию ТТГ и активность тиреоидной гормональной оси оказывает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, в связи с чем становится понятным возникновение дисфункций ЩЖ и нарушения продукции тиреоидных гормонов при стрессе [4, 21].

В развитии АТ существенную роль играет апоптоз тиреоцитов. Это связано с повышенной продукцией FasL и экспрессии Fas на поверхности мембран тиреоцитов. Наряду с апоптозом тиреоцитов большое значение в патогенезе АТ играет апоптоз нейтрофилов. В крови у больных аутоиммунными заболеваниям ЩЖ был выявлен повышенный уровень нейтрофилов с CD95 рецепторами на поверхности. Это так называемые «Fas-рецепторы», которые, взаимодействуя с Fas-лигадном, запускают процесс апоптоза клеток. Наличие таких нейтрофилов следует рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на снижение количества иммунореактивных клеток [12].

Кроме увеличения в крови больных CD95 рецепторных нейтрофилов, отмечается также повышение титра ФНО-α. ФНО-α является стимулятором апоптоза и потенцирует связывание Fas-рецептора с Fas-лигандом. ФНО-α в разных случаях способен не только стимулировать, но и блокировать развитие апоптоза [10, 13, 14].

Основное значение приобретает адапторный белок TRADD, который индуцирует апоптоз, но при его гиперэкспрессии, TRADD может активировать NF-kB фактор транскрипции, который блокирует запуск апоптоза. ФНО-α ведет к стимуляции экспрессии на нейтрофилах и клетках эндотелия факторов адгезии, рецепторов хемотаксиса, индукции синтеза цитокинов, фагоцитоза и цитотоксическому эффекту [10, 13, 14].

При АТ выявляются достаточно значимые изменения уровня цитокинов в крови больных. Увеличение титра ФНО-α прямо пропорционально активности воспалительного процесса. Повышение уровня ИФ-γ выявлялось чаще у больных с манифестирующим гипотиреозом, это может свидетельствовать о наличии тяжелых деструктивных процессов в

ЩЖ и снижении ее компенсаторных возможностей. Отмечаются также высокие уровни ИЛ-4, ИЛ-8, что является достоверным признаком активного аутоиммунного процесса [3, 13].

Известно, что высокие титры ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α ингибируют секрецию ТТГ и индуцируют функциональные изменения в тиреоидной оси, напоминающие синдром «эутиреоидного больного». Синдром «эутиреоидного больного» или псевдодисфункция щитовидной железы состояние, характеризующееся низким содержанием Т3 и Т4 на фоне низкой концентрации ТТГ [20].

Известно, что ИЛ-8 в несколько раз увеличивает экспрессию на поверхности нейтрофилов рецепторов адгезии семейства β2 интегринов и повышает их аффинность к связываемым лигандам (ICAM 1,2), усиливает адгезию и хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления. Связывание ИЛ-8 с его рецепторами, обильно представленными на нейтрофилах, приводит к активации сократительного аппарата клетки, образованию цитоплазматических ламелл и экзоцитозу гранулсодержащих лизосомальные ферменты. Кроме того, ИЛ-8 стимулирует бактерицидность нейтрофилов, потенцирует аттракцию фагоцитов к антигенным детерминантам и стимулирует синтез лейкотриенов [6, 10].

ИЛ-4 способен усиливать гуморальный иммунитет, за счет активации Th-2 пути, с последующим образованием плазматических клеток и антител, преимущественно IgG. ИЛ-4 обладает как провоспалительным (симулирует высвобождение ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-8), так и противовоспалительное действие (за счет депрессии транскрипции генов и усиления деградации мРНК провоспалительных цитокинов) [6, 10].

При исследовании состояния иммунного статуса у больных с АТХ отмечалось уменьшение относительной концентрации CD8+ Т-лимфоцитов и снижение относительного и абсолютного содержания CD19+-клеток. Также у больных с АТХ снижено содержание в сыворотке IgG. Это говорит о том, что ведущую роль при АТХ играют антитела, которые в присутствии компонентов комплемента оказывают цитотоксическое действие и разрушают ткань ЩЖ [14, 15].

У больных ДТЗ установлено повышение процентного содержания лимфоцитов в периферической крови и абсолютного количества CD19+-клеток. А также повышение относительного и абсолютного уровней HLA-DR+-клеток. Состояние реактивности гуморального звена иммунной системы у больных ДТЗ характеризуется снижением уровня синтеза IgA, а также повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови [14, 23].

При ДТЗ ЩЖ увеличена в размерах, отмечается относительное увеличение синтеза тиреоидных гормонов в начале заболевания. В исходе ДТЗ в гипертрофированных

тиреоцитах начинают происходить дистрофические изменения, что в своем исходе ведет к фиброзу ЩЖ, как и при АТХ [14, 23].

Несмотря на схожий патогенез этих заболеваний, имеются явные различия в иммунных изменениях при ДТЗ и АТХ. Аутоиммунный процесс при ДТЗ характеризуется повышением количества цитотоксических клеток, В-лимфоцитов. Высокое количество В-клеток ведет к повышенной продукции IgG при ДТЗ. При АТХ таких изменений не наблюдается.

Следовательно, несмотря на общую роль В-лимфоцитов в течении АТХ и ДТЗ, отличительной чертой патогенеза ДТЗ является участие CD8+-клеток, IgM и IgG. Возможно, данные особенности принимают участие не только в формировании различного патогенеза, но и разных морфологических и функциональных характеристик ЩЖ [23].

Особое внимание хотелось бы еще раз уделить тем иммунологическим особенностям, которые возникают на фоне АТ и их патологическому влиянию на организм пациента. Было выявлено, что при патологии ЩЖ активируется иммунная система, что проявляется высокими уровнями ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-1 и ИЛ-4.

Интерлейкин-4 – основными продуцентами этого цитокина являются лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы и базофилы. Основной функцией ИЛ-4 является стимулирование развития иммунного ответа по Th2 пути. Кроме того, ИЛ-4 снижает выделение провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-8) и простагландинов из активированных моноцитов, способен ингибировать синтез цитокинов ТН1 лимфоцитами (ИЛ-2, ИФ-γ и др.). ИЛ-4 играет важную роль в развитии реакций гиперчувствительности I типа, так как индуцирует переключение синтеза IgG1 на IgG4 и IgE и индуцирует выброс биологически активных молекул тучными клетками [6, 10].

Высокие значения ИЛ-1 также неслучайны. Клетки-продуценты моноциты, макрофаги, АПК, NK-клетки, В-лимфоциты и другие. ИЛ-1 вызывают воспалительные сосудистые реакции, повышение температуры тела и индукцию секреции белков острой фазы. Мишенями для действия этого цитокина являются эндотелиоциты (сосудистая воспалительная реакция), гипоталамус (ИЛ-1 действует на центр терморегуляции, этим объясняется повышение температуры тела у больных при гипертиреозе), а также печень (выработка белков острой фазы и поддержание иммунного воспаления) [6, 10].

ФНО-α продуцируется макрофагами, моноцитами, NK-клетками и Т1-клетками. Это провоспалительный цитокин, стимулирует сосудистые реакции, индуцирует выработку белков острой фазы, активирует нейтрофилы [6, 10].

АТ имеют множество негативных последствий для всего организма. Однако мы привыкли рассматривать его последствия только со стороны неблагоприятного влияния

гипо- либо гипертиреоза. Выше описывались иммунные нарушения, которые возникали на фоне АТ, поэтому рассматривая осложнения АТ, важно помнить, что они вызваны не только гормональными, но и иммунными нарушениями.

Одним из первых, кто описал патологию щитовидной железы с этой стороны, является В.И. Просяник, который в своей работе «Роль перекисного окисления липидов и некоторых цитокинов крови в развитии миокардиодистрофии при гипер- и гипотиреозе» достаточно четко описал иммунногуморальные нарушения, происходящие в организме больного [9].

Н.В. Туктанов в работе «Особенности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы» доказал, что АТ ведут к повышению уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ), как в состоянии гипо-, так и в состоянии гипертиреоза, и показал участие ПОЛ в патогенезе ишемического повреждения [3, 11].

Таким образом, аутоиммунные тиреопатии – это заболевания с наследственной предрасположенностью, в основе которых лежит иммунное воспаление щитовидной железы, проявляющееся изменениями тиреоидного статуса, как в сторону гипер-, так и гипотиреоза, при этом клинические проявления данных заболеваний не исчерпываются нарушениями тиреоидного статуса, большой вклад в патогенез данных нозологий вносят вторичные нейроиммунноэндокринные нарушения как отражение существующего аутоиммунного процесса.

Список литературы

1. Белоглазов В.А., Кулагина Ю.Ю., Гордиенко А.И. Дисбаланс антиэндотоксинового иммунитета, уровень системного воспаления и стимулирующие антитела к рецепторам тиреотропного гормона у больных диффузным токсическим зобом // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2014. – № 11(182). – Вып. 26. – С. 72–77. – (Медицина. Фармация).
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
3. Дыдышко Е.И. Динамика показателей иммуноантиоксидантного статуса у пациентов с гипотиреозом на фоне ТЭС-терапии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 50–54.
4. Каде А.Х. Исследование послеоперационного гипотиреоза и путей его коррекции в эксперименте у крыс // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 5(160). – С. 68–72.

5. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47. – № 5. – С. 3–10.

6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб. : Изд-во Фолиант, 2008. – 552 с.

7. Килейников Д.В., Иванов А.Г. Распространенность болезней щитовидной железы в Тверской области // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – № 3. – С. 12–14.

8. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.

9. Просяник В.И. Роль перекисного окисления липидов и некоторых цитокинов крови в развитии миокардиодистрофии при гипер- и гипотиреозе : автореф. дис. … канд. мед. наук. – Чита, 2005. – 24 с.

10. Саприна Т.В. Цитокинопосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6. – № 4. – С. 22–27.

11. Туктанов Н.В., Кичигин В.А. Особенности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы // Вестник Чувашского университета. – 2013. – № 3. – С. 555–560.

12. Уразова О.И. Апоптоз нейтрофилов и иммунорегуляторные цитокины при аутоиммунных тиреопатиях // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т. 3. – № 4. – С. 49-53.

13. Цыбиков Н.Н. Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных аутоиммунным тиреоидитом с различным функциональным состоянием щитовидной железы // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 88. – № 5. – С. 32–34.

14. Шагарова С.Г. К проблеме иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 100. – № 1. – С. 42–45.

15. Шашкова О.А., Руденко И.Я., Пиневич А.А. Исследование аутоантител к тиреоглобулину при лечении аутоиммунного тиреоидита L-тироксином // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 7. – № 5–6. – С. 511–516.

16. Arpin C. Effects of T3Ra1 and T3Ra2 Gene Deletion on T and B lymphocyte Development // J. Immunol. – 2000. – Vol. 164. – Pp. 152–160.

17. Botella Carretero J. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal // Eur. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 153. – Pp. 223–230.

18. Hiz M.M. Contribution of the STAT4 rs7574865 gene polymorphism to the susceptibility to autoimmune thyroiditis in healthy Turk population and psoriatic subgroups // Central European Journal of Immunology. – 2015. – Vol. 40(4). – P. 437–441.
19. Holmberg D. Association of CD247 (CD3ζ) gene polymorphisms with T1D and AITD in the population of northern Sweden // BMC Medical Genetics. – 2016. – Vol. 17. – P. 70.
20. Honegger J. Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases // Neurosurgeri. – 1997. – Vol. 40. – Pp. 713–722.
21. Hou T.D., Du J.Z. Beta-endorphin suppresses release of thyrotropin-releasing hormone in rat hypothalamus during acute hypoxia exposure // Acta Pharmacol. Sin. – 2002. – Vol. 23(10). – Pp. 878–881.
22. Mascanfroni I. Control of dendritic cell maturation and function by triiodothyronine // FASEB J. – 2008. – Vol. 22. – Pp. 1032–1042.
23. Volp R. Autoimmune diseases of the endocrine system. – CRC/ Boca Raton, 1999. – P. 51–100.