

А. Ю. Чадович, Е. С. Вакуленчик
**РАЗВИТИЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У НАСЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ**
Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. О. Г. Шуст

*Кафедра патологической физиологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

A. Y. Chadovich, E. S. Vakulenchik
**THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE TYREOIDITIS IN THE
POPULATION OF THE REPUBLIC AND THEIR MECHANISMS THERAPY**

Tutor: PhD, Associate Professor O. G. Shust

*Department of Pathological Physiology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Данная работа посвящена изучению патофизиологических механизмов развития аутоиммунного тиреоидита у населения, а также определению факторов риска развития осложнений и их частоты. В ходе исследования было установлено, что главнейшими факторами явились стресс любого генеза (особенно острого течения); склонность к аутоиммунной патологии; дисбаланс иммунной системы; нарушение метаболизма.

Ключевые слова: тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, аутоиммунные заболевания.

Resume. This work is devoted to the study of the pathophysiological mechanismst of autoimmune thyroiditis in the population, as well as the identification of risk factors for the development of complications and their frequency based on medical records. During the study it was found that the main etiological and contributing factors were stress of any origin (especially acute); propensity to autoimmune pathology; imbalance of the immune system; metabolic disorder.

Keywords: Hashimoto thyroiditis, Graves disease, autoimmune diseases.

Актуальность. Аутоиммунные тиреопатии (АИТП) относятся к группе сложных полигенных болезней, развитие которых определяется множеством эндогенных (в том числе генетических) и экзогенных факторов, провоцирующих возникновение аутоиммунного повреждения щитовидной железы [1, 2]. На сегодняшний день наиболее распространенными являются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИТД), включающие болезнь Грейвса (GD) и тиреоидит Хашимото (HT) [4]. Оба заболевания являются типичными многофакторными расстройствами со сложной этиологией, включающими как генетические факторы (80%), так и факторы окружающей среды. АИТП поражают 3-5% населения нашей страны и представляют значимую медико-социальную проблему, требующую радикальных мер устранения [6]. В этой связи понимание патогенетических механизмов развития аутоиммунной патологии и факторов, способствующих развитию заболевания, а также своевременная диагностика и лечение АИТП является одной из важнейших и актуальных проблем современной эндокринологии [9].

Цель: изучить патофизиологические механизмы развития аутоиммунного тиреоидита у населения; определить факторы риска развития осложнений и выявить их частоту на основании историй болезней.

Задачи:

1. Определить все ведущие механизмы развития заболеваний аутоиммунных тиреоидитов и выяснить их роль.
2. Изучить факторы риска развития заболеваний и их комплексное влияние.
3. Выявить частоту проявления заболеваний на основе влияния предполагаемых факторов риска.

Материал и методы. Проведен анализ 68 архивных карт стационарных пациентов Консультативно-диагностического отделения тиреоидной патологии УЗ «1-я городская клиническая больница»; статистические данные о заболеваниях щитовидной железы аутоиммунного генеза среди населения страны; медицинская литература из баз данных PubMed, elibrary.ru.

Результаты и их обсуждение. Статистические данные:

1. Аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) страдают 3-4% населения нашей страны.
2. АИТ чаще встречается у женщин в возрасте 40-50 лет (соотношение женщин и мужчин составляет 10-15:1), но в последнее время имеется тенденция к омоложению заболевания (поражает от 0,1 до 1,2% детей и подростков).
3. Диффузным токсическим зобом ежегодно заболевают 15-20 человек взрослого населения из 100 тыс. представителей европеоидной расы.
4. Женщины болеют в 5-7 раз чаще, чем мужчины.
5. Чаще всего аутоиммунный тиреоидит поражает людей с сопутствующими патологиями соматического характера, подвергшимся стрессам.
6. АИТ имеет доброкачественное течение, однако возможно сочетание АИТ и рака щитовидной железы. Исключительно редко встречаются аденокарциномы и лимфомы щитовидной железы (10-15%) на фоне АИТ [6].

Главным критерием развития аутоиммунной патологии является образование аутоантител и клеточные аутоиммунные реакции по отношению к нормальным, не измененным антигенам собственного организма [10].

Развитие аутоиммунной патологии происходит на фоне имеющейся в организме предрасположенности, которая включает следующие механизмы:

1. Генетическая предрасположенность.
2. Дефектность супрессорного звена иммунорегуляции.
3. Усиленное образование модифицированных аутоантигенов.

К эффекторным механизмам этой патологии, прежде всего, относится второй тип аллергических реакций или цитотоксическая аллергия, в основе которой лежит выработка аутоантител к нормальным неизмененным аутоантигенам [5]. Аутоантитела могут принадлежать к классу М. Эти аутоантитела обладают цитотоксической активностью и вызывают комплементзависимый лизис клеток и разрушение других тканевых структур собственного организма.

Вырабатываемые при цитотоксической аллергии аутоантитела могут принадлежать к IgG. Не обладая самостоятельным цитотоксическим действием, эти аутоантитела опосредуют антителозависимую клеточную аутоцитотоксичность и опсонизируют аутофагоцитоз, то есть принимают активное участие в разрушении клеток и других тканевых структур собственного организма.

В процессе развития иммунного ответа могут вырабатываться следующие раз-

новидности аутоантител, характерных для АИТП:

1. Аутоантитела к клеточным рецепторам (например, Болезнь Грейвса).
2. Аутоантитела к тиреоглобулину (тиреоидит Хашимото).

Аутоиммунный процесс ведет к диффузной инфильтрации ЩЖ лимфоцитами и плазматическими клетками, формированию лимфоидных фолликулов. Тироциты гибнут в результате действия иммунных клеток и замещаются соединительной тканью.

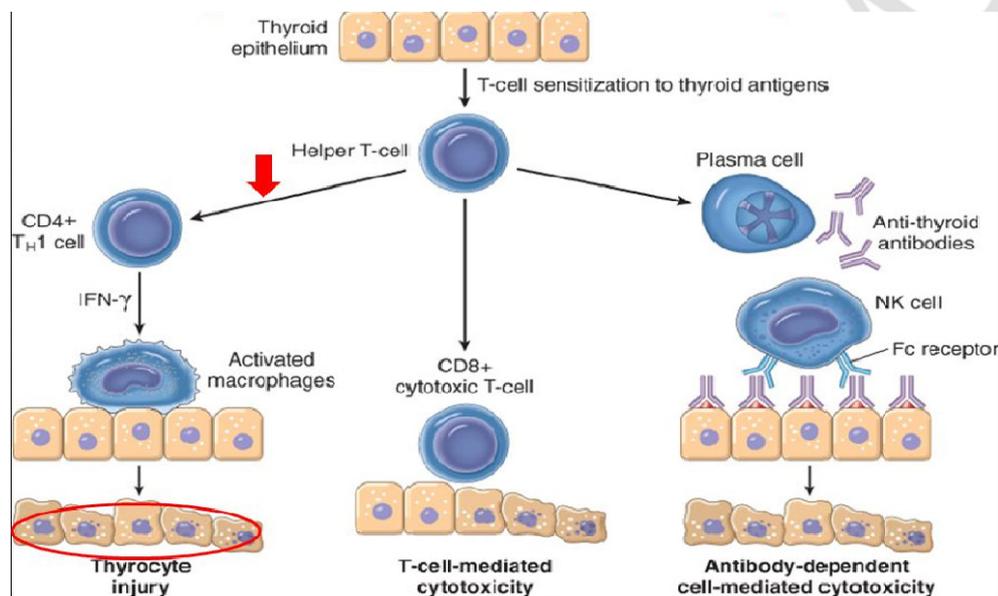


Рис. 1 – Патогенез АИТ

Известно о наличии генов, которые влияют на формирование аутоиммунной патологии. 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 [8].

У людей, страдающих АТ, дефект именно в этом локусе провоцирует развитие иммунного процесса с повреждением клеток. При этом запускается 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 [3].

У людей с дефектом гена CTLA-4 происходит нарушение функционирования рецептора, что 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 [9].

Аутоиммунный процесс ведет к иммунному воспалению в тканях ЩЖ, ее дистрофии и дальнейшему фиброзу. Снижение синтеза тиреодных гормонов ведет к уси-

лению выработки ТТГ по механизму обратной связи. ТТГ провоцирует рост эпителия щитовидной железы [8].

Типичный аутоиммунный тиреоидит соответствует модели «Швейцарского сыра катастрофы», в которой имеет место эффект накопления несколько малых генетических (и негенетических) событий, каждое из которых по одиночке недостаточно для ускорения аутоиммунной деструкции, они выстраиваются в линию как отверстия в кусках сыра, чтобы позволить развиться патологии. Некоторые факторы, способствующие инициированию тиреоидита Хашимото, могут рассматриваться как скрытые (например, старение, которые бездействуют до определенного момента) и активные (например, наличие у человека аллели HLA).

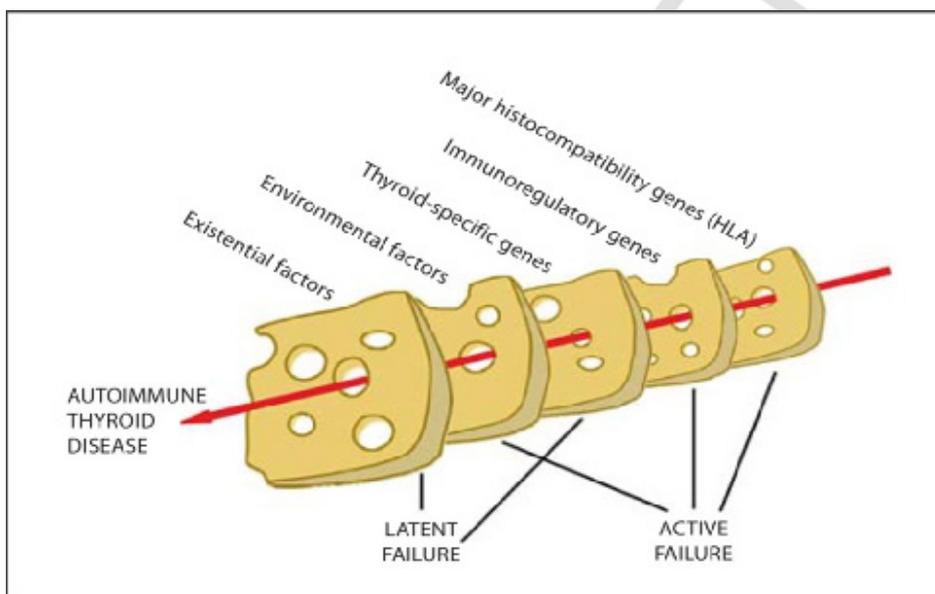


Рис. 2 – Модель швейцарского сыра для этиологии аутоиммунного заболевания щитовидной железы

Выделяют следующие факторы развития АИТ.

1. Наследственные:

1) Факторы моногенного аутоиммунного тиреоидита (аутоиммунный полижелезистый синдром 1 типа и IPEX (иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-linked) синдром).

2) Факторы мультигенного аутоиммунного тиреоидита (таблица 1).

Табл. 1. Генетические полиморфизмы АИТ

Гены	Возможный эффект
Гены главного комплекса гистосовместимости (HLA человека)	Определяют установленную клеткой деструкцию (класс I HLA) или представление аутоантигена (класс II HLA)

Гены иммунного ответа Т-лимфоцита	CTLA-4 и PTPN22 регулируют активацию Т-лимфоцита; IL2RA кодирует интерлейкин 2 рецептора; FCRL3 влияет на регулируемую функцию Т-лимфоцитов
Другие гены иммунного ответа	CD40 кодируют ко-стимулятор антигенпрезентирующих клеток; CD226 кодирует собственный рецептор активации на НК-клетках
Специфические гены ЩЖ	Гены кодирующие два аутоантигена, тиреоглобулин и рецептор ТСГ, могут регулировать их доступность для иммунной системы

2. Ненаследственные:

- 1) Алиментарные (алкоголь, дефицит витамина D, селена, избыток йода).
- 2) Токсические (лекарства, сигаретный дым, промышленные выбросы).
- 3) Конституциональные (пол, возраст, сопутствующая патология, санитарные условия и др.).

Выводы:

- 1 АИТ имеется у 3-5% населения нашей страны, преимущественно у женщин пожилого возраста.
- 2 Имеется тенденция к омоложению заболевания АИТ (поражает от 0,1 до 1,2% детей и подростков).
- 3 Чаще страдают АИТ люди с дисбалансом иммунной системы, сопутствующими патологиями соматического характера, подвергшиеся стрессам.
- 4 В большинстве случаев АИТ имеет доброкачественное течение.

Литература

1. Висмонт Ф. И. Патологическая физиология : учебник / Ф. И. Висмонт [и др.]; под ред. проф. Ф. И. Висмонта. – 2-е изд., стер. – Минск : Вышэйшая школа, 2019. – 640 С. : ил.
2. Висмонт, Ф. И. Общая патофизиология: учеб. пособие / Ф. И. Висмонт, Е.В. Леонова, А. В. Чантуря. – Минск : Вышэйшая школа., 2011. – 364 с.
3. Жуковская, А. О. Аутоиммунный тиреоидит (зоб Хашимото) / А. О. Жуковская, И. С. Москаленко // Символ науки. – 2016. – № 10-3. – С. 111-114.
4. Муравлева, О. В. Аутоиммунный тиреоидит: особенности клинического течения и терапии / О. В. Муравлева // Семейная медицина. – 2015. – № 6. – С. 124.
5. Рафибеков, Д. С. Аутоиммунный тиреоидит: клинико-иммунологические аспекты и иммунокорректирующая: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Дж. С. Рафибеков. – Москва, 1995. – 26 с.
6. Сандакова, Е. А. Влияние аутоиммунного тиреоидита у беременных на состояние здоровья младенцев / Е. А. Сандакова, Е. Ю. Капустина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 81-86.
7. Толстикова, Е. А. Аутоиммунный тиреоидит у детей и подростков / Е. А. Толстикова, С. В. Чубенко, Л. С. Сегеда // Научный взгляд в будущее. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 38-43.
8. Шагалова, Н. Я. Особенности патогенеза аутоиммунных тиреопатий / Н. Я. Шагалова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 55.
9. Шуст, О. Г. Сердечная недостаточность. Ишемическая болезнь сердца (патофизиологические аспекты) : учеб.-метод. пособие / О. Г. Шуст, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2013. – 36 с.

10. Tomer, Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics / Y. Tomer // *Annu Rev Pathol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 147-156.

Репозиторий БГМУ