

ТИРЕОГАСТРАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ



© Е.А. Трошина, М.Х. Боташева*, Н.В. Мазурина, Ю.Г. Лейтес, А.С. Галеев

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Термин «тиреогастральный синдром» впервые был предложен в начале 1960-х гг. для отражения патогенетической взаимосвязи аутоиммунного тиреоидита и хронического аутоиммунного гастрита. Позднее данная ассоциация рассматривалась в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома 3В типа, где аутоиммунный тиреоидит является обязательным компонентом. Согласно накопленным данным, среди пациентов с верифицированным аутоиммунным тиреоидитом распространенность аутоиммунного гастрита составляет около 13%. Патогенез обоих этих заболеваний определяется взаимодействием генетических, эмбриологических, иммунологических и экологических факторов. Важно отметить, что подобные параллели позволяют лучше понять механизмы аутоиммунных заболеваний и их взаимосвязь. Хронический аутоиммунный гастрит характеризуется частичным или полным исчезновением париетальных клеток желудка, что приводит к нарушению выработки соляной кислоты и внутреннего фактора Кастла. Следствиями этого повреждения могут быть железодефицитная анемия, пернициозная анемия, прогрессирование поражения слизистой оболочки до тяжелой атрофии желудка. Данный обзор посвящен ассоциации двух вышеупомянутых аутоиммунных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный атрофический гастрит; аутоиммунный тиреоидит; аутоиммунный полигланулярный синдром; анемия; мальабсорбция тироксина.

THYROGASTRIC SYNDROME: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

© Ekaterina A. Troshina, Medina H. Botasheva*, Natalia V. Mazurina, Yuriy G. Leites, Azat S. Galeev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The term thyrogastric syndrome was first proposed in the early 1960s to reflect the pathogenetic relationship between autoimmune thyroiditis and chronic autoimmune gastritis. Later, this association was considered in the framework of autoimmune polyglandular syndrome type 3B, where autoimmune thyroiditis is a mandatory component. According to accumulated data, the prevalence of autoimmune gastritis among patients with verified autoimmune thyroiditis is about 13%. The pathogenesis of both of these diseases is determined by the interaction of genetic, embryological, immunological, and environmental factors. It is important to note that such parallels allow for a better understanding of the mechanisms of autoimmune diseases and their relationship. Chronic autoimmune gastritis is characterized by the partial or complete disappearance of the parietal cells of the stomach, which leads to impaired production of hydrochloric acid and internal factor Castl. The consequences of this damage can be iron deficiency anemia, pernicious anemia, and the progression of mucosal damage to severe gastric atrophy. This review focuses on the association of the two aforementioned autoimmune diseases.

KEYWORDS: autoimmune atrophic gastritis; autoimmune thyroiditis; autoimmune polyendocrinopathies; anemia; thyroxine malabsorption.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из первых, кто обратил внимание на взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и аутоиммунным атрофическим гастритом (АИГ) был британский ученый W.J. Irvine [1, 2]. В 1960–70-е гг., когда в клинической практике еще не использовалась гастроскопия и не была разработана гистологическая классификация гастрита, термином «тиреогастральный синдром» обозначали наличие аутоантител к щитовидной железе или аутоиммунное заболевание щитовидной железы (АЗЩЖ) у пациентов с пернициозной анемией (ПА), возникавшей на поздней клинической стадии АИГ. В рамках первых исследований связь между АЗЩЖ и желудка оценивалась серологически. Более поздние

исследования с использованием современных методов диагностики (УЗИ, эндоскопия, определение антител к определенным антигенам) подтвердили, что аутоиммунные тиреопатии, в частности аутоиммунный тиреоидит, нередко сочетаются с неэндокринными органоспецифическими иммуноопосредованными нарушениями, такими как аутоиммунный атрофический гастрит (АИГ) или целиакия [3–8].

Аутоиммунный атрофический гастрит — это органоспецифическое иммуноопосредованное заболевание, которое характеризуется атрофией тела и дна желудка, что приводит к гипо- или ахлоргидрии, гипергастринемии и дефициту внутреннего фактора Кастла. Прогрессирующее разрушение клеток слизистой оболочки желудка происходит вследствие постоянной воспалительной

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



инфильтрации, вызванной сенсibilизированными Т-клетками и специфическими аутоантителами против париетальных клеток (РКА) и/или внутреннего фактора [5, 6]. Поскольку хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием, это делает частоту тиреогастрального синдрома в популяции довольно высокой. Сочетание аутоиммунного тиреоидита и аутоиммунного гастрита в настоящее время выделяют как особую форму аутоиммунного полигландулярного синдрома — аутоиммунный полигландулярный синдром 3В типа (АПС 3В). Аутоиммунный тиреоидит, являющийся обязательным компонентом АПС 3В, при этом может сочетаться как с эндокринными, так и с неэндокринными аутоиммунными расстройствами в результате потери иммунной толерантности [9].

С клинической точки зрения следствиями функциональных и морфологических изменений, возникающих при тиреогастральном синдроме, могут быть анемия [10, 11], дефицит витамина В₁₂ [5], нарушение всасывания лекарственных препаратов, повышенный риск развития злокачественных опухолей желудка [6]. Часто эти заболевания и состояния протекают скрыто, что приводит к задержке диагностики и лечения.

Взаимосвязь АЗЩЖ и желудка все еще требует дальнейшего изучения. Настоящий обзор посвящен современным представлениям об эмбриологических, генетических и патогенетических аспектах тиреогастрального синдрома. Также анализируется целесообразность рутинного скрининга с целью диагностики аутоиммунного гастрита у лиц с АЗЩЖ.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЖЕЛУДОК: ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ И РОЛЬ Na^+/I^-

Тиреоциты и эпителиальные клетки желудка, несмотря на принадлежность к разным физиологическим системам, имеют некоторые сходные морфологические и функциональные характеристики, вероятно, определяемые их эмбриональным происхождением. Фактически, щитовидная железа развивается из эпителия глоточного отдела кишки, поэтому фолликулярные клетки щитовидной железы имеют общее с париетальными клетками энтодермальное происхождение. Кроме того, эти клетки поляризованы и характеризуются наличием апикальных микроворсинок, обеспечивающих ферментативную активность. Клетки слизистой оболочки желудка и фолликулярные клетки щитовидной железы обладают способностью концентрировать и транспортировать йод через клеточную мембрану. Этот процесс опосредован через Na^+/I^- симпортер [12] и включает аналогичные ферменты, обладающие пероксидазной активностью. Кроме того, йод, помимо своей важной роли в синтезе гормонов щитовидной железы, регулирует пролиферацию клеток слизистой оболочки желудка. В присутствии пероксидазы желудка йод выступает в качестве донора электронов и участвует в удалении свободных кислородных радикалов, оказывая, таким образом, антиоксидантное действие. Такие эффекты позволяют предположить протективную роль йода в отношении клеток слизистой оболочки желудка. Эта гипотеза подтверждается сообщениями о связи между дефицитом йода, зобом и повышенным риском развития рака желудка [13].

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ И АУТОИММУННЫЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием и представляет собой пример органоспецифической аутоиммунной реакции [4]. Его распространенность, несмотря на некоторые различия в поле, возрасте, расе и потреблении йода, достигает примерно 5% среди населения в целом [3].

Поскольку ХАИТ является основной причиной первичного гипотиреоза, о его распространенности можно косвенно судить на основании данных о частоте первичного гипотиреоза в популяции, которая составляет от 4,6 до 9,5%. Частота гипотиреоза увеличивается с возрастом. По данным Колорадского исследования, доля лиц, имеющих повышенный уровень ТТГ, увеличивается последовательно с каждой декадой жизни и варьирует от 4 до 21% среди женщин и от 3 до 16% среди мужчин. Максимальная частота гипотиреоза выявляется у лиц старше 70 лет. По данным популяционного исследования, проведенного в Австралии, среди лиц старше 49 лет уровень ТТГ был повышен у 7,1 % женщин и 3,7% мужчин. Причем среди лиц, у которых было диагностировано нарушение функции щитовидной железы 65% не имели тиреоидной патологии в анамнезе.

Хронический аутоиммунный атрофический гастрит (гастрит типа А или гастрит тела/дна желудка) встречается гораздо реже, он составляет лишь около 5% от всего спектра хронических гастритов и должен быть дифференцирован от хронического гастрита, связанного с инфекцией *Helicobacter pylori* (*Hp*) (гастрит типа В или антральный гастрит) [5].

Распространенность аутоиммунного гастрита (АИГ) во взрослой популяции варьирует от 1 до 8%, заболевание чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 3:1) и в возрастной группе от 35 до 45 лет [14, 15]. Характерной особенностью пациентов с АИГ является его частое сочетание с другими аутоиммунными патологиями, что значительно снижает качество жизни пациентов. Согласно эпидемиологическим данным, частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний при АИГ достигает 40%. Прежде всего для данной когорты пациентов характерно наличие таких сопутствующих аутоиммунных заболеваний, как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, гемолитическая анемия, витилиго, алопеция, ревматоидный артрит, псориаз, аутоиммунный гепатит, миастения и болезнь Шегрена [16].

По данным Щелоченкова С.В. и соавт. [17], в когорте пациентов с АИГ среди сопутствующих заболеваний аутоиммунный тиреоидит встречался в 45,05% случаев, сахарный диабет 1 типа — у 7,69% пациентов. Уровень гемоглобина соответствовал нормальным значениям и в группе мужчин, и в группе женщин. Вместе с тем у подавляющего большинства женщин было отмечено снижение уровня ферритина, отражающее латентный дефицит железа, тогда как среди мужчин выявлена тенденция к снижению содержания витамина В₁₂.

Более раннее исследование (Lahner E. и соавт.), в рамках которого 319 пациентов с атрофическим гастритом прошли обследование с целью выявления тиреоидной

патологии, показало, что в 40% случаев АИГ сочетался с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Факторами риска АЗЩЖ, по данным мультифакторного анализа, оказались женский пол, носительство антител к ТПО и антител к париетальным клеткам, а также метаплазия эпителия.

Исследования с определением частоты АИГ при АЗЩЖ с морфологической верификацией поражения слизистой желудка весьма немногочисленны. Результаты исследования Centanni M. и соавт. показали, что АИГ был диагностирован у 22 (35,5%) из 62 пациентов с АЗЩЖ, причем наличие АИГ было подтверждено как биохимическими исследованиями (гипергастринемия), так и гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка.

АТ к париетальным клеткам желудка, взаимодействующие с H+/K+-АТФ-азой, являются основным иммунологическим маркером АИГ. У детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом в 14–30% случаев определяется носительство антител к париетальным клеткам желудка. Так, по данным Segni M. и соавт., при обследовании 129 детей с АЗЩЖ носительство АТ к париетальным клеткам выявлено в 30% случаев. Среди носителей антител к париетальным клеткам гипергастринемия, являющаяся маркером снижения продукции соляной кислоты и атрофии слизистой желудка, была обнаружена в 45% случаев.

Tozzoli R. и соавт. провели наблюдательное исследование: в течение 5 лет у 208 пациентов с АЗЩЖ (166 — с ХАИТ, 42 — с болезнью Грейвса) отслеживался уровень антител к париетальным клеткам, антител к внутреннему фактору Кастла и уровень гастринина. На момент включения в исследование 24,5% пациентов были носителями антител к париетальным клеткам и 4,8% — антител к внутреннему фактору Кастла. Спустя 5 лет среди пациентов с повышенным уровнем антител при гастроскопии с биопсией слизистой желудка в 24% случаев был верифицирован АИГ. Анализ динамики уровня антител к париетальным клеткам показал, что со временем концентрация их возрастает, достигает пикового значения, а затем, по мере атрофии слизистой желудка, постепенно снижается вплоть до полного исчезновения.

Как уже упоминалось выше, сочетание АЗЩЖ с неэндокринными аутоиммунными заболеваниями является наиболее распространенной формой АПС — АПС3 [9]. Согласно метаанализу, проведенному Pham-Dobor G. и соавт., в рамках АПС3 существенно чаще, чем при АПС2, встречается комбинация только двух заболеваний, причем среди неэндокринных заболеваний пернициозная анемия находится на втором месте по частоте, уступая лишь витилиго [18].

Таким образом, если суммировать результаты проведенных ранее исследований, можно заключить, что аутоиммунный тиреоидит встречается у 40–50% пациентов с гистологически верифицированным атрофическим гастритом. При обследовании пациентов с АЗЩЖ биохимические маркеры АИГ определяются в 20–30% случаев.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Для патогенеза аутоиммунного тиреоидита и аутоиммунного гастрита характерно сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью и факто-

рами окружающей среды, что приводит к потере иммунной толерантности к собственным антигенам и развитию аутоиммунных заболеваний. Подтверждена генетическая предрасположенность к обоим заболеваниям, поскольку их частота выше среди однояйцевых близнецов и родственников первой степени родства, также оба заболевания могут сочетаться с другими аутоиммунными нарушениями [3, 8].

Патогенез аутоиммунного гастрита до конца не изучен [6]. Есть данные, что хроническое воспаление слизистой оболочки желудка связано с наличием антител к париетальным клеткам, в частности к их H+/K+-АТФазе, и/или антител к внутреннему фактору, которые присутствуют в сыворотке крови у 60–90% и 50–70% пациентов соответственно [5, 19]. Ряд исследований показывают, что антитела к париетальным клеткам желудка не принимают непосредственного участия в патогенезе аутоиммунного гастрита. Аутоантитела к париетальным клеткам желудка могут быть следствием повреждения H+/K+-АТФазы, вызванного аутореактивными Т-клетками, что приводит к выявлению молекулярных структур, приводящих к образованию антител к париетальным клеткам [20, 21]. Недавние исследования показали, что дефицит витамина D может быть вовлечен в патогенез аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунный гастрит. Рецептор витамина D участвует в активации и дифференцировке Т-клеток, что необходимо для поддержания защитного иммунитета и толерантности к аутоантигенам. Дефицит витамина D может влиять на созревание и функцию Т-клеток и, следовательно, на риск развития и прогрессирования аутоиммунных заболеваний, в том числе аутоиммунного гастрита [22].

Взаимосвязь между инфекцией *H.pylori* и аутоиммунным гастритом, по-прежнему, изучается. *H.pylori* может играть роль в развитии и/или обострении аутоиммунного гастрита. *H.pylori*-положительные пациенты с атрофическим гастритом, по-видимому, имеют высокий уровень антител к париетальным клеткам, который значительно снижается после эрадикации *H.pylori*. Разрушение париетальных клеток в результате воспаления, вызванного *H.pylori*, может привести к появлению молекулярных структур АТФазной помпы H+/K+ и, как следствие, к выработке антител против париетальных клеток в результате перекрестной реакции между молекулярными антигенами бактерии и молекулярными структурами АТФазной помпы H+/K+. Это с большей вероятностью произойдет у генетически предрасположенных людей со специфическими гаплотипами МНС класса II [23].

Исследование на мышинной модели подтвердило гипотезу о том, что инфекция *H.pylori* может подавлять развитие аутоиммунного гастрита. Было продемонстрировано, что аутоиммунный гастрит стимулируется CD4+ Th1-реакцией, которая, по-видимому, подавляется у мышей, инфицированных *H.pylori*, из-за иммунных реакций Th2-типа и трансформирующего фактора роста β . Это согласуется с недавним клиническим случаем, в котором у 73-летней женщины, страдающей гастритом, вызванным *H.pylori*, после эрадикационной терапии развился атрофический гастрит с быстрым прогрессированием атрофии в теле желудка в течение трех лет. Авторы пришли к выводу, что гастрит, вызванный *H.pylori*, мог подавлять активность

атрофического гастрита до тех пор, пока не произошла эрадикация [24]. Распространенность атрофического гастрита очень низка в азиатских странах, где высока распространенность инфекции *H.pylori*.

В исследовании Винтер и соавт. показано, что у мышей с дефицитом хемокинового рецептора 7-го типа (CCR7) развился аутоиммунный гастрит. Рецептор CCR7 — это белок из семейства G-белков-рецепторов, способный активировать В- и Т-лимфоциты и стимулировать созревание дендритных клеток, которые необходимы для поддержания защитного иммунитета и толерантности к собственным антигенам [25]. Патогенетическую связь между аутоиммунным тиреоидитом и аутоиммунным гастритом еще предстоит выяснить. Наиболее обоснованная гипотеза предполагает наличие иммунологической перекрестной реакции. Действительно, была описана общая молекулярная структура тиреоидной пероксидазы и H⁺/K⁺-АТФазы в париетальных клетках желудка.

В настоящее время известно, что регуляторные Т-клетки (Treg) играют важнейшую роль в предотвращении аутоиммунных заболеваний [26]. Было выявлено несколько типов Treg, которые в целом можно разделить на естественные или тимические Treg (CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺), которые являются аномальными при аутоиммунном тиреоидите, и индуцированные подтипы Treg, которые дифференцируются на периферии в ответ на специфический антиген. При аутоиммунном тиреоидите было обнаружено увеличение количества CD4⁺CD69⁺Foxp3⁺ Т-регуляторных клеток, но с ослабленной функцией [27], а также снижение количества и функции CD4⁺CD49⁺LAG-3⁺IL-10⁺ Т-регуляторных клеток 1-го типа [28]. Эти изменения были выявлены при анализе образцов периферической крови и также наблюдаются при болезни Грейвса. К моменту полного развития заболевания взаимосвязь между Treg и аутоиммунным тиреоидитом является сложной, но будущие детальные исследования, особенно с использованием лимфоцитов, полученных из щитовидной железы, могут выявить последовательность нарушений иммунорегуляции, которые приводят к АЗЩЖ.

В повреждении клеток щитовидной железы ключевую роль играют цитокины, вырабатываемые лимфоцитарным инфильтратом. Цитокины способны стимулировать клетки щитовидной железы к высвобождению провоспалительных медиаторов, тем самым усиливая и поддерживая аутоиммунный ответ [29]. Исследования показали, что при аутоиммунном тиреоидите, как и при многих других аутоиммунных заболеваниях, в крови и щитовидной железе увеличивается количество Th17-клеток, которые секретируют цитокин IL-17. Недавние исследования выявили дополнительный источник IL-17 в самих фолликулярных клетках щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите [30]. Экспрессия коррелировала с появлением CD68⁺ макрофагов внутри фолликула, хотя не было доказательств, подтверждающих прямую роль IL-17 в нарушении плотных контактов. Помимо IL-17, клетки Th17 выделяют IL-22 — цитокин, который воздействует на эпителиальные клетки и который также выделяют клетки Th22. В настоящее время сообщается о высоком уровне клеток Th22 в крови и щитовидной железе пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [31], и определение влияния IL-22 на клетки щитовидной железы будет изучаться. IL-21 — это плейотропный цитокин, который играет

ключевую роль в развитии клеток Th17. Повышенные уровни этого цитокина были обнаружены в щитовидной железе и крови пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, а фолликулярные клетки щитовидной железы также демонстрируют большую экспрессию рецептора IL-21 при аутоиммунном тиреоидите, чем при болезни Грейвса или контроле [32]. При аутоиммунном тиреоидите был выявлен дополнительный провоспалительный каскад, связанный с повышенной экспрессией нескольких компонентов инфламмы (NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC и каспазы-1) и связанных с ними цитокинов (IL-18 и IL-1 β) в щитовидной железе пациентов, а также с высвобождением компонентов инфламмы клетками щитовидной железы, стимулированными *in vitro* интерфероном- γ и фактором некроза опухоли- α , что в свою очередь может способствовать дальнейшему высвобождению цитокинов и гибели клеток посредством пироптоза [33].

Также была изучена ось PD-1/лиганд PD-1. Этот путь играет важную роль в подавлении адаптивного иммунитета в различных условиях, в том числе иммунного ответа опухолевых клеток, блокада может привести к аутоиммунным заболеваниям. Лиганд PD-1 экспрессируется фолликулярными клетками щитовидной железы как при аутоиммунном тиреоидите, так и при болезни Грейвса в областях железы, связанных с присутствием PD-1⁺ Т-клетки, а IFN- γ способен индуцировать экспрессию PD-лиганда-1 в первичных культурах и линиях клеток щитовидной железы [34]. Это повышает вероятность того, что такая экспрессия может способствовать поддержанию периферической толерантности при продолжающемся воспалении, подобно тому, как экспрессия HLA класса II клетками щитовидной железы работает в отсутствие подходящего ко-стимулирующего сигнала, а также может объяснить появление деструктивного тиреоидита после лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТИРЕОГАСТРАЛЬНОГО СИНДРОМА

В клинической практике ассоциация между аутоиммунным тиреоидитом и аутоиммунным гастритом должна учитываться при долгосрочном наблюдении пациентов. При мониторинге следует помнить о риске развития анемии, обусловленной нарушением всасывания железа и дефиците витамина B₁₂, а также о возможном нарушении всасывания левотироксина натрия.

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ

В большинстве случаев АИГ протекает бессимптомно или может характеризоваться наличием неспецифических желудочно-кишечных симптомов. По мере прогрессирования заболевания и развития атрофии слизистой оболочки желудка могут возникать гематологические и неврологические нарушения. Сообщается, что на момент постановки диагноза АИГ гематологические нарушения встречаются у 37% пациентов, а неврологические — менее чем в 10% случаев [35]. В рамках одномоментного исследования было показано, что более 60% пациентов с АИГ имеют проявления функциональной диспепсии в виде постпрандиального дистресс-синдрома [16]. Изжога и регургитация присутствуют у 24 и 12% пациентов

с аутоиммунным гастритом. В то же время, согласно данным 24-часовой рН-импедансометрии, среди лиц с АИГ чаще встречаются неокислотные рефлюксы, поэтому использование антисекреторных препаратов не оправдано и клинически неэффективно [36].

Наличие дефицита железа и/или пернициозной анемии является характерной клинической особенностью тиреогастрального синдрома. Железодефицитная анемия у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, резистентная к пероральной терапии железом, может быть связана с наличием хронического атрофического гастрита. Клинические признаки этого заболевания проявляются через несколько лет после его начала, когда прогрессирующее уменьшение или исчезновение париетальных клеток приводит к атрофии слизистой оболочки желудка, нарушая всасывание железа, витамина В₁₂ (кобаламина), фолиевой кислоты и других питательных веществ [5, 6]. При физиологическом значении рН желудка (1,5–2) аскорбиновая кислота способствует образованию двухвалентного железа (Fe⁺⁺) из пищевого трехвалентного (Fe⁺⁺⁺), образуя комплекс, который способствует всасыванию железа в верхней части тонкого кишечника. На начальной стадии атрофического гастрита единственным клиническим признаком повреждения париетальных клеток может быть наличие железодефицитной микроцитарной анемии. Помимо соляной кислоты, которая способствует высвобождению витамина В₁₂ из пищи, париетальные клетки также вырабатывают внутренний фактор Кастла, который связывает кобаламин и доставляет его в дистальный отдел подвздошной кишки, где он всасывается после взаимодействия со специфическими рецепторами. По мере прогрессирования атрофии слизистой оболочки желудка снижается выработка внутреннего фактора Кастла и нарушается всасывание кобаламина. Дефицит витамина В₁₂ клинически проявляется гематологическими изменениями (макроцитарной анемией) и специфическими неврологическими расстройствами (парестезии и невриты), характерными для пернициозной анемии [5, 6].

НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕВОТИРОКСИНА ПРИ АУТОИММУННОМ ГАСТРИТЕ

Левотироксин натрия является препаратом выбора для заместительной терапии гипотиреоза в силу его эффективности, длительного опыта применения, высокой биодоступности, благоприятного профиля нежелательных явлений и простоты приема. К факторам, которые препятствуют достижению целевых показателей (прежде всего нормализации уровня ТТГ) на фоне заместительной терапии левотироксином натрия, относятся прием неадекватной дозы препарата, прием лекарственных средств или биологически активных добавок, влияющих на всасывание или фармакокинетику левотироксина, нарушения режима приема препарата. Заболеваниями желудочно-кишечного тракта, снижающими всасывание левотироксина натрия в таблетированной форме, являются гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, целиакия и АИГ [37].

В желудке происходят ключевые процессы, приводящие к высвобождению левотироксина натрия из твердой формы, в результате чего активный ингредиент лекарственного препарата переходит в водный раствор. Форма

тироксина, используемая при производстве таблетированных препаратов, — левотироксин натрия, образуется из нативного гормона путем его растворения гидроксидом натрия. Попадая в желудок, препарат под влиянием желудочного сока подвергается растворению. На этот процесс могут влиять физико-химические характеристики препарата (например, площадь поверхности таблетированной формы и скорость растворения оболочки), а также физико-химические условия, среди которых выделяются рН и вязкость желудочного сока. Продолжительность этого этапа во многом зависит от типа лекарственной формы и используемых вспомогательных веществ (таблетки, капсулы, препараты с замедленным или быстрым высвобождением), от того, голоден человек или нет, от времени пребывания в желудке и от моторной функции желудка [38, 39]. Всасывание левотироксина происходит во всех отделах тонкого кишечника и составляет от 62 до 82% от принятой дозы. В последние годы появляется все больше данных о роли нормальной секреции кислоты в желудке на последующее всасывание левотироксина натрия в кишечнике. Механизмы, влияющие на всасывание перорального тироксина во время прохождения через желудок, в основном связаны с изменением рН желудочного сока и связыванием тироксина в кислой среде.

Лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) можно рассматривать как модель снижения желудочного рН, поэтому при применении этой группы препаратов оценивалась биодоступность левотироксина [40]. Эффект ингибиторов протонной помпы (ИПП), по-видимому, связан с их способностью повышать рН желудочного сока, что может влиять на растворение таблетированных форм тироксина. Некоторые исследователи отрицают их влияние на кинетику всасывания тироксина. Влияние ИПП на фармакокинетику левотироксина более комплексное, и лишь частично обусловлено изменением рН желудочного сока. Длительное применение ИПП сопряжено со сложными изменениями в физиологии желудочно-кишечного тракта, например, изменением вязкости желудочной слизи, избыточным ростом бактерий в желудке и тонком кишечнике.

Накопление данных о факторах, влияющих на всасывание левотироксина из таблетированных форм, легло в основу создания новых лекарственных форм — жидкой и в виде мягких гелевых капсул. В мягких гелевых капсулах левотироксин растворен в глицероле и окружен желатиновой оболочкой, в жидкой форме основным вспомогательным веществом также является глицерол. Время растворения препарата в форме мягких желатиновых капсул было определено у здоровых добровольцев в ходе эндоскопического исследования, продемонстрировавшего, что капсула полностью растворяется через 21 минуту после приема [41]. При анализе у пациентов с заболеваниями желудка или принимающих препараты, повышающие рН желудочного сока, препарат в форме мягких желатиновых капсул показал лучшие результаты, чем традиционная таблетированная форма [42]. Более высокую эффективность препарат продемонстрировал в форме геля, несмотря на более низкую дозировку по сравнению с таблетками у пациентов с поверхностным гастритом, атрофией слизистой оболочки желудка и резистентной к лечению инфекцией *Helicobacter pylori* [43]. Описаны случаи, когда у пациентов с гастропарезом переход на тироксин в форме геля

помог преодолеть рефрактерный гипотиреоз, вызванный нарушением моторики желудка [44, 45]. Исследование, в котором участвовали пациенты с заболеваниями желудка, показало, что переход с таблеток на тироксин в форме мягких желатиновых капсул приводит к скорейшему достижению компенсации гипотиреоза, что позволяет сократить затраты на лечение [46, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциация аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и желудка представляет собой довольно частое сочетание, являющееся одним из вариантов аутоиммунного полиэндокринного синдрома. Сходный патогенез этих аутоиммунных заболеваний дает основание для использования термина «тиреогастральный синдром». В клинической практике наличие железодефицитной анемии и нарушение всасывания левотироксина натрия у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовид-

ной железы должны расцениваться как признаки поражения желудка и являться основанием для проведения специального диагностического обследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики» (НИР № 123021300097-0).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Irvine WJ, Davies SH Hashimoto's disease. *Lancet*. 1965;1(7379):275-6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(65\)91567-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(65)91567-9)
- Irvine WJ Immunological aspects of pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1965;273:432-8. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM196508192730807>
- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):174-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
- Caturegli P, et al. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria *Autoimmun Rev* (2014)
- Toh B.H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):459-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.048>
- Castellana C, Eusebi LH, Dajti E, Iacone V, Vestito A, et al. Autoimmune Atrophic Gastritis: A Clinical Review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(7):1310. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16071310>
- Dielis-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun*. 2015;64:26-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.003>
- Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1169-1175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.013>
- Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(4):643-665. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01994-1>
- Zhang L, Li Y, Yang L, Luo Z, Wu Z, Wang J, Qin S, Ren F, Hu T. Inverse association between serum iron levels and Hashimoto's thyroiditis in United States females of reproductive age: analysis of the NHANES 2007-2012. *Front Nutr*. 2024;11:1410538. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1410538>
- Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10331-7. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10331>
- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev*. 2014;35:106-49. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1036>
- Sularz O, Koronowicz A, Boycott C, Smoleń S, Stefanska B. Molecular Effects of Iodine-Biofortified Lettuce in Human Gastrointestinal Cancer Cells. *Nutrients*. 2022;14(20):4287. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14204287>
- Song H, Held M, Sandin S, et al. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1592-600.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.04.001>
- Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoi SI, Bordin DS. Chronic Autoimmune Gastritis: Modern Diagnostic Principles. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2113. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112113>
- Carabotti M, Lahner E, Esposito G, et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005784>
- Щелоченков С.В., Бордин Д.С., Чеботарева М.В., Лисовский М.А., Губанова А.В., Гуськова О.Н. Аутоиммунный гастрит: от диагностики к эффективной терапии. // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2024. — Т.8. — №5. — С. 299-306. [Shchelochkov SV, Bordin DS, Chebotareva MV, Lisovsky MA, Gubanova AV, Guskova ON Autoimmune gastritis: from diagnosis to effective therapy. // *RMJ. Medical review*. — 2024. — Т.8. — №5. — pp. 299-306]. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-5-9>
- Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(9):1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01229-1>
- Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies—Diagnostic significance. *Adv. Med. Sci*. 2016;61:175–179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.12.004>
- Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig. Endosc*. 2022;34:700–713. doi: <https://doi.org/10.1111/den.14175>
- Hall SN, Appelman HD. Autoimmune Gastritis. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2019;143:1327–1331. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0345-RA>
- D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun. Rev*. 2015;14:363–369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.008>
- Iwamuro M, Tanaka T, Otsuka M. Update in Molecular Aspects and Diagnosis of Autoimmune Gastritis. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2023;45:5263–5275. doi: <https://doi.org/10.3390/cimb45070334>
- Ihara T, Ihara N, Kushima R, Haruma K. Rapid Progression of Autoimmune Gastritis after Helicobacter pylori Eradication Therapy. *Intern. Med*. 2023;62:1603–1609. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0533-22>
- Zhang L, Xiao X, An H, Wang J, Ma Y, Qian YH. Inhibition of CCR7 promotes NF-κB-dependent apoptosis and suppresses epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer. *Oncol. Rep*. 2017;37:2913–2919. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2017.5524>
- Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):883-890. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>
- Rodríguez-Muñoz A, Vitales-Noyola M, Ramos-Levi A, Serrano-Somavilla A, González-Amaro R, Marazuela M. Levels of regulatory T cells CD69(+)NKG2D(+)IL-10(+) are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine*. 2016;51:478–489. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0662-2>

28. Vitales-Noyola M, Serrano-Somavilla A, Martínez-Hernández R, Sampedro-Núñez M, Ramos-Levi AM, et al. Patients with autoimmune thyroiditis show diminished levels and defective suppressive function of Tr1 regulatory lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3359–3367. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00498>
29. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):702–10. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548832>
30. Zake T, Skuja S, Kalere I, Konrade I, Groma V. Heterogeneity of tissue IL-17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11211. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011211>
31. Vitales-Noyola M, Ramos-Levi AM, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Sampedro-Núñez M, et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine*. 2017;7:409–417. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1361-y>
32. Guan LJ, Wang X, Meng S, Shi LF, Jiang WJ, Xiao L, Shi XH, Xu J, Zhang JA. Increased IL-21/IL-21R expression and its proinflammatory effects in autoimmune thyroid disease. *Cytokine*. 2015;72:160–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2014.11.005>
33. Guo Q, Wu Y, Hou Y, Liu Y, Liu T, Zhang H, Fan C, et al. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLR4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis. *Front Immunol*. 2018;9:1197. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01197>
34. Álvarez-Sierra D, Marín-Sánchez A, Ruiz-Blázquez P, de Jesús GC, Iglesias-Felip C, González Ó, et al. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: Insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2019;103:102285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.05.013>
35. Kalkan C, Soykan I. Differences between older and young patients with autoimmune gastritis. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(7):1090–1095. doi: <https://doi.org/10.1111/ggi.12832>
36. Tenca A, Massironi S, Pugliese D, Consonni D, Mauro A, et al. Gastroesophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):274–80. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12723>
37. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550–1562. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
38. Van Den Abeele J, Rubbens J, Brouwers J, Augustijns P. The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour. *Eur J Pharm Sci*. 2017;96:207–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.060>
39. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *J Pharm Sci*. 2016;105(9):2545–2555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.019>
40. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenega S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40(1):118–136. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>
41. Fiorini G, Ribichini D, Pasquali R, Vaira D. In vivo dissolution of levothyroxine soft gel capsules. *Intern Emerg Med*. 2016;11(8):1151–1152. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1526-3>
42. Seng Yue C, Benvenega S, Scarsi C, Loprete L, Ducharme MP. When Bioequivalence in Healthy Volunteers May not Translate to Bioequivalence in Patients: Differential Effects of Increased Gastric pH on the Pharmacokinetics of Levothyroxine Capsules and Tablets. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(5):844–55. doi: <https://doi.org/10.18433/j36p5m>
43. Santaguida MG, Virili C, Del Duca SC, Cellini M, Gatto I, et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. *Endocrine*. 2015;49(1):51–7. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0476-7>
44. Kim PJ, Sachmechi I. Levothyroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies: effect of intramuscular levothyroxine injections and levothyroxine softgel capsules. *AACE Clin Case Rep*. 2015;1:e73–8. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14051>
45. Reardon DP, Yoo PS. Levothyroxine Tablet Malabsorption Associated with Gastroparesis Corrected with Gelatin Capsule Formulation. *Case Rep Endocrinol*. 2016;2016:1316724. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1316724>
46. Ernst FR, Sandulli W, Elmor R, Welstead J, Sterman AB, Lavan M. Retrospective Study of Patients Switched from Tablet Formulations to a Gel Cap Formulation of Levothyroxine: Results of the CONTROL Switch Study. *Drugs R D*. 2017;17(1):103–115. doi: <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0150-z>
47. Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine Therapy in Gastric Malabsorptive Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:621616. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.621616>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Боташева Медина Харуновна [Medina H. Botasheva, MD];** адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0651-3615>; e-mail: botasheva.medina@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Лейтес Юрий Германович [Yury G. Leites, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4456-7745>; e-mail: jleytes@mail.ru

Галеев Азат Сергеевич [Azat S. Galeev, MD]; e-mail: ellegaleev@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 19.05.2025. Рукопись одобрена: 09.06.2025. Received: 19.05.2025. Accepted: 09.06.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Боташева М.Х., Мазурина Н.В., Лейтес Ю.Г., Галеев А.С. Тиреогастральный синдром: современный взгляд на проблему // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №1. — С. 23–29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12827>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Botasheva MH, Mazurina NV, Leites YG, Galeev AS. Thyrogastric syndrome: a modern view of the problem. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(1):23–29. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12827>