

ПО МАТЕРИАЛАМ ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА “ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И АУТОИММУНИТЕТ” КОМПАНИИ МЕРК (июнь 2006, Noordwijk, Нидерланды)

Н.И. Волкова

Ростовский государственный медицинский университет

Merck European Thyroid Symposium “The Thyroid and Autoimmunity”

N. Volkova

Rostov-on-Don Medical University

В июне 2006 г. состоялся Европейский симпозиум по теме “Щитовидная железа и аутоиммунитет”, проводимый при поддержке компании МЕРК. Выбор темы для обсуждения был обусловлен, вероятно, несколькими причинами. Во-первых, общеизвестно, что аутоиммунный тиреоидит как самое распространенное заболевание щитовидной железы (ЩЖ) и болезнь Грейвса (БГ) как наиболее тяжелое заболевание ЩЖ — это типичные аутоиммунные заболевания. Во-вторых, уровень наших знаний об аутоиммунных процессах, протекающих в ЩЖ, явно недостаточен. В-третьих, 60 лет назад была открыта собственно аутоиммунная природа тиреоидита Хашимото, то есть отмечается некая юбилейная дата этой распространенной тиреопатии.

В сообщении **Marie-Christine Many** (отдел экспериментальной морфологии Лувэнского католического университета, Брюссель (Бельгия) были освещены вопросы, касающиеся экспериментальных моделей наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний ЩЖ — тиреоидита Хашимото и БГ. Были разработаны экспериментальные модели тиреоидита Хашимото на мышах и крысах. Вначале индуцировали гиперпластический зоб с назначением диеты с низким содержанием йода в сочетании с антитиреоидными препаратами (пропилтиоурацил или перхлорат натрия). Затем давали йод в умеренной (MID) или высокой (HID) дозе. Назначение умеренной дозы йода (MOD) вызывало инволюцию зоба с быстрой нормализацией содержания в плазме крови уровня ТТГ. Напротив, назначение высоких доз йода в течение 2–3 дней вызывало эффект Вольфа–Чайкова с торможением йодирования и длительным сохранением высокого уровня ТТГ. Это сопровождалось некрозом тиреоидных клеток и инфильтрацией CD4+, CD8+-лимфоцитов и макрофагов. Токсичность йода была объяснена избыточной выра-

боткой H₂O₂, поскольку ТТГ стимулирует деятельность тиреоидных оксидаз. Это инициирует перекисное окисление липидов и выработку свободных радикалов. Токсический эффект увеличивается при недостаточности функции селезенки, снижении уровня глутатион пероксидазы, которая вызывает детоксикацию H₂O₂. Однако тиреоидные клетки содержат антиоксидантные системы, и при избытке йода повышается экспрессия пероксиредоксинов, которые также нейтрализуют H₂O₂. Как следствие, начавшийся под воздействием йода тиреоидит у большинства пород животных является кратковременным и преходящим, за исключением генетически предрасположенных к аутоиммунным заболеваниям мышей линии NOD, у которых обширные зоны ЩЖ разрушаются и замещаются кластерами воспалительных клеток.

Среди других экспериментальных моделей генетическая иммунизация мышей линии balb/c или NMRI позволяет воспроизвести некоторые аспекты БГ с морфологическими признаками стимуляции тиреоидных клеток и инфильтрацией плазматическими клетками. У некоторых мышей дополнительно развивается орбитопатия с распадом мышечных клеток в результате отека, фиброза, адипогенеза и инфильтрации тучными клетками. Эти признаки аналогичны тем, которые наблюдаются у человека при эндокринной офтальмопатии (ЭОП), развивающейся в результате аутоиммунной реакции с антителами к рТТГ (была показана экспрессия рТТГ в орбитальных фибробластах).

Помимо этого, авторами была представлена работа, посвященная изучению ЭОП у людей. Было показано, что мышечные клетки подвергаются окислительному стрессу (выявление HNE и повышение числа клеток, меченных каспазой-6, маркером апоптоза), но в них развиваются и защитные механизмы.

В самом деле сильно повышена экспрессия перокси-редоксинов (PRDX5). Кроме того, мышечные клетки глаза экспрессируют повышенные уровни адипонектина и PPAR γ по сравнению с контролем (прооперированные по поводу косоглазия). И адипонектин, и PPAR γ могут обуславливать адипогенез при тиреоидассоциированной орбитопатии, но могут иметь и противовоспалительные свойства, как можно наблюдать при других заболеваниях.

Интересная работа была представлена **Thomas H. Brix** (отделение эндокринологии и метаболизма университетской больницы, Оденс, Дания), посвященная изучению аутоиммунного поражения ЩЖ у близнецов. Исследование на многочисленной выборке близнецов позволило получить относительно достоверные и объективные данные о роли генетических и средовых факторов в этиологии тиреоидного аутоиммунитета. Сравнение показателей соответствия между монозиготными (МЗ) и дизиготными (ДЗ) близнецами дало неопровержимое доказательство роли генетической составляющей в этиологии БГ и тиреоидита Хашимото, а также в выработке и накоплении аутоантител к ЩЖ. Биометрическое моделирование показывает, что приблизительно 75% всего фенотипического разнообразия обусловлено генетическими факторами. Несмотря на хорошо известные половые различия в распространенности аутоиммунных заболеваний ЩЖ, проведенный анализ показал, что и у мужчин, и у женщин действует одинаковый набор генов. Отсутствие полного фенотипического соответствия в парах монозиготных близнецов указывает на определенное значение и средовых факторов. Биометрическое моделирование показало, что приблизительно 25% фенотипической изменчивости обусловлено эффектами среды. Влияние специфических факторов внешней среды можно оценить, исследуя расхождения по этому заболеванию в парах близнецов. По данным авторов, курение и инактивация несимметричной X-хромосомы связаны, а особенности течения родов не связаны с повышенным риском развития аутоиммунного поражения ЩЖ в последующем.

В настоящее время считается признанным, что исследования на близнецах дают нам уникальную возможность локализовать гены и понять их функцию. Последующие исследования на близнецах будут включать информацию о генотипе, позволяющую количественно определить эффект специфических генов в развитии или, точнее, в вероятности развития заболевания.

Аналогичные результаты по степени влияния средовых факторов в развитии аутоиммунных заболеваний ЩЖ (АЗЩЖ) были представлены **Luigi Bartalena** (отделение клинической медицины кафедр

ры эндокринологии Инсубрианского университета, Варезе, Италия). Очевидно, что АЗЩЖ является результатом сложного взаимодействия генетических и средовых факторов. Первые преобладают и, вероятно, на 80% определяют развитие АЗЩЖ. Однако остальные 20% приходится на средовые факторы. По мнению **Luigi Bartalena**, к ним относятся: курение сигарет; события, вызывающие стресс; потребление йода и селена; некоторые лекарственные препараты (амиодарон, литий, интерлейкин-2, интерферон- α , агрессивное лечение ретровирусной инфекции, фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов-макрофагов); внешнее и внутреннее (за счет радиоактивного йода) облучение; вирусные и бактериальные инфекции; аллергия; беременность и послеродовой период. При этом механизмы воздействия средовых факторов на начало или на течение АЗЩЖ во многих случаях неясны или, по крайней мере, понятны не полностью. Однако взаимодействие генов с окружающей средой, видимо, является фундаментальным процессом в развитии АЗЩЖ.

Еще одна работа, посвященная изучению роли различных факторов, в частности генетических, в развитии АЗЩЖ была представлена **Stephen Gough** (институт биомедицинских исследований, медицинская школа Университета Бирмингема, Великобритания). Было отмечено, что аутоиммунные заболевания ЩЖ (АЗЩЖ) – это распространенные заболевания с семейной эпидемиологией; существуют убедительные эпидемиологические доказательства полигенного характера их наследования. Для идентификации генов предрасположенности к развитию заболевания использовались геномные исследования с изучением семейных связей, а также исследования семейных групп случаев и популяционные исследования с парным контролем случаев. Результаты исследований, изучавших семейные связи, оказались противоречивы: на сегодняшний день выявлен единственный новый локус, ответственный за развитие АЗЩЖ. Популяционные исследования оказались более плодотворными: были выявлены, по крайней мере, устойчивые связи между БГ и множеством локусов иммунного ответа, включая область HLA на хромосоме 6p21, область CTLA4 на хромосоме 2q33 и область RTPN22 на хромосоме 1p13. Недавно появилось сообщение о первом специфическом для БГ реплицированном локусе, области TSHR на хромосоме 14. Множество других предполагаемых локусов ожидают подтверждения, включая область тиреоглобулина (Tg) на хромосоме 8, CD40 на хромосоме 20 и недавно обнаруженную область CD25 на хромосоме 10p15. Несмотря на все эти достижения, идентификация локусов предрасположенности к заболеванию для сложных болезней, в том числе и для

разных видов АЗЩЖ, оказалась проблематичной из-за переоценки размеров вклада отдельных локусов в развитие болезни. Однако недавнее учреждение национальных и интернациональных банков ДНК, включающих и ДНК-ресурсы для АЗЩЖ, а также крупные финансовые инициативы для проведения широкомасштабных исследований многих тысяч генетических маркеров в геноме внушают оптимизм и надежду на идентификацию новых локусов. Как бы это ни казалось далеким от клинической практики, на самом деле, такой подход позволит лучше понять процессы, происходящие при различных аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, идентифицировать лиц с максимальным риском развития болезни и, в конечном счете, поможет разработать способы эффективного лечения заболеваний.

Целый ряд сообщений был посвящен демонстрации возможных механизмов возникновения и прогрессирования аутоиммунных поражений ЩЖ. Как известно, развитие аутоиммунных заболеваний подразумевает поломку механизмов, регулирующих различие между своим и чужим. За последнее десятилетие накопились доказательства существования активного механизма иммунного подавления, при котором особая подгруппа подавляет активацию аутореактивных клеток, ускользнувших от механизмов индукции толерантности. В последние годы оказалось, что уникальная популяция регуляторных CD4⁺, T-клеток, CD4⁺, CD25⁺, регуляторных или “регуляторных” T-клеток является доминантной T-клеточной популяцией, опосредующей периферическую толерантность. Эти регуляторные T-клетки составляют 5–10% CD4⁺ T-клеток у мышей и у человека и экспрессируют транскрипционный фактор Foxp3. Выдвинута гипотеза, что антиген-специфические CD4⁺, CD25⁺, регуляторные T-клетки могут блокировать индукцию заболевания. **Sonia Quarantino** и соавт. (Саусхемптонский университет, Великобритания) сделали попытку идентификации механизмов, приводящих к развитию тиреоидита Хашимото с использованием в качестве модели трансгенных мышей с человеческим геном, у которых развивается спонтанный аутоиммунный гипотиреоз. Они определили патогенные механизмы, опосредуемые T-клетками реагирования на пероксидазу тиреоцитов (ТПО), при инициировании поражения ЩЖ. В настоящее время исследователи продолжают работать над изучением регуляторных механизмов, контролируемых эту инициацию, поиском ответов на вопросы, каким образом может развиваться аутоиммунная реакция даже в присутствии значительного числа функционально активных регуляторных T-клеток и каким образом этот супрессорный механизм может предупредить развитие аутоиммунитета.

Хорошо известно, что к синдромам, в которые входит аутоиммунное поражение ЩЖ, относятся три тесно связанных заболевания БГ с тиреотоксикозом и у многих пациентов с сопутствующей офтальмопатией, тиреоидит Хашимото с эутиреозом или гипотиреозом и первичная (идиопатическая) недостаточность ЩЖ или микседема. Эти синдромы связаны между собой сходными иммунными механизмами и тем, что они вместе встречаются в одних и тех же семьях, а также сменой клиники одного заболевания клинической картиной другого, что может происходить у одного и того же человека с течением времени. Тиреоидит Хашимото характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией ЩЖ, тяжелым поражением тканей и гипотиреозом. Напротив, основными симптомами БГ являются гипертрофия ЩЖ и гипертиреоз, развивающийся в результате эффектов стимулирующего воздействия иммуноглобулинов (TSI) на рецептор ТТГ. Иммунологические механизмы, задействованные в этих трех заболеваниях, должны быть тесно связаны, в то время как фенотипически они, вероятно, различаются вследствие специфического типа развивающегося иммунологического ответа. Крайне интересное сообщение, посвященное попытке объяснить причины возникновения того или иного аутоиммунного поражения ЩЖ, было сделано **Carla Giordano** (отделение эндокринологии медицинского факультета Палермского университета, Италия). Как известно, тканевой гомеостаз требует установления равновесия между пролиферацией и гибелью клеток. Апоптоз помогает элиминировать клетки, которые уже больше не являются необходимыми для функции ткани и которые образовались в избытке, неправильно развились, инфицированы или имеют длительно сохраняющееся и невосстановимое генетическое повреждение. Таким образом, апоптоз представляет собой одновременно и нормальный процесс, происходящий на этапах развития ткани, и фактор поддержания гомеостаза зрелой ткани, и является необходимым физиологическим клеточным ответом на многие вредоносные раздражители. Лиганд Fas (FasL) является членом семейства факторов некроза опухоли (TNF) размером 40 кДа. Впервые он обнаружен в активированных T-лимфоцитах, и было показано, что он участвует в механизмах клеточной цитотоксичности. Он имеется в яичках, в передней камере глаза, в плаценте и в мозге и способствует привилегированному иммунному статусу этих органов, элиминирующих инфильтрирующие лимфоциты. Его рецептор, Fas/Apo1/CD95 представляет собой трансмембранный член тип 1 надсемейства рецепторов TNF и после активации дает сигнал к апоптозу почти во всех типах клеток. Все более многочисленные данные

свидетельствуют о том, что патологическая экспрессия Fas/FasL и нарушение регуляции Fas-опосредованного апоптоза могут играть решающую роль в развитии целого ряда аутоиммунных заболеваний. Экспрессия Fas/FasL была изучена в тиреоцитах из здоровой ЩЖ и из ткани эутиреоидного зоба. Здоровые и NTG-тиреоциты экспрессируют FasL. Кроме того, на поверхности тиреоцитов из желез больных тиреоидитом Хашимото в противоположность тиреоцитам из здоровой железы или при нетоксическом зобе, как оказалось, имеет место гиперэкспрессия Fas и FasL. Интерлейкин-1 β , цитокин, в избытке продуцируемый ЩЖ при болезни Хашимото, индуцирует экспрессию Fas в нормальных тиреоцитах, а перекрестное связывание Fas приводит к массивному апоптозу тиреоцитов, который можно предупредить с помощью антител, блокирующих Fas. Таким образом, взаимодействие Fas/FasL на поверхности соседних тиреоцитов может запускать их “братоубийственный” апоптоз и является важным механизмом разрушения тиреоцитов при тиреоидите Хашимото. Позднее было высказано предположение, что ЩЖ при БГ характеризуется другим паттерном экспрессии Fas/FasL, при котором увеличение ЩЖ можно объяснить снижением апоптоза. Сравнение препаратов железа при болезни Грейвса и при АИТ выявило достоверные различия в экспрессии Fas, FasL, Bcl-2 и в интенсивности апоптоза. В исследовании на довольно большой группе больных БГ было выявлено, что тиреоциты экспрессируют достоверно меньше Fas, чем тиреоциты больных АИТ. При этом значительные уровни апоптоза тиреоцитов были обнаружены в ЩЖ при АИТ, но не при БГ. Конституциональная экспрессия Bcl-2 и низкая экспрессия Fas, наблюдаемые в ЩЖ и при БГ, и при эутиреоидном зобе, возможно, объясняют, почему эти тиреоциты резистентны к апоптозу, и согласуются с тем известным фактом, что в норме апоптоз, опосредованный Fas, в тиреоцитах блокирован. Тиреоциты при БГ экспрессируют уровни FasL, сходные с уровнями, выявляемыми в тиреоцитах здоровых людей и при эутиреоидном зобе. Экспрессия FasL тиреоцитами может помочь объяснить отсутствие тканевых повреждений, наблюдаемых в ЩЖ при БГ, поскольку экспрессия FasL, возможно, позволяет тиреоцитам защищаться от аутореактивных лимфоцитов. В отличие от лимфоцитов при АИТ лимфоциты при БГ экспрессируют высокие уровни Fas и низкие уровни Bcl-2 и, как и ожидалось, сильнее предрасположены к апоптозу. Родственный TNF индуцирующий апоптоз лиганд (TRAIL) — это сравнительно недавно изученный член семейства протеинов TNF, существующий в связанной с мембраной и в растворимой форме и обладающий теснейшим сходством

с FasL. TRAIL индуцирует апоптоз, используя свои рецепторы, TRAIL-R1 (DR4) и TRAIL-R2 (DR5) как спазо-зависимым путем. TRAIL рецепторы гибели, DR4 и DR5, видимо, в здоровых тиреоцитах обнаруживают конституциональную экспрессию, но *in vitro* их молекулы функциональны лишь в присутствии ингибитора синтеза протеина, который уменьшает активность лабильных ингибиторов. Воспалительные цитокины могут индуцировать функциональную экспрессию пути TRAIL в тиреоидных клетках. Таким образом, может обсуждаться потенциальная роль различных путей апоптоза в реализации аутоиммунных заболеваний ЩЖ.

Ricardo Pujol Borrell (научно-диагностическая лаборатория иммунобиологии (ERAD) Независимого университета Барселоны, Испания) изучал роль хемокинов в развитии АЗЩЖ. Известно, что постоянной чертой АЗЩЖ является лимфоцитарная инфильтрация, часто достигающая значительных размеров и организованная в виде лимфоидных фолликулярных структур, содержащих зародышевые центры. Эти структуры названы третичными лимфоидными органами (TLO). В прежних исследованиях **Ricardo Pujol Borrell** и соавт. показали, что при БГ уровни экспрессии CCL4 и CCL15 повышены по сравнению с многоузловым зобом и эти цитокины можно определять даже с помощью аспирационной биопсии тонкой иглой. Совсем недавно их лаборатория проанализировала TLO при АЗЩЖ и получила данные, подтверждающие, что зародышевые центры, расположенные внутри железы, являются функциональными, вырабатывают специфические антитела к антигенам ЩЖ и что фолликулярные тиреоидные клетки вырабатывают хемокин SDF (CXCL12). Кроме того, наблюдалось интенсивное образование эндотелиальных венул и обособление В- и Т-клеточных областей. Гиперэкспрессия хемокинов CXCL12, CCL21, CCL22 и LT-альфа, LT-бета и IFN-гамма была обнаружена в железах, содержащих зародышевые центры. В то же время CXCL13 обнаружен только при АЗЩЖ с образованием TLO. Интересно, что экспрессия рецептора хемокина CXCR4 в циркулирующих лимфоцитах отличается у пациентов с АЗЩЖ от лиц контрольной группы, то есть отмечается снижение CD8⁺ эффекторных Т-клеток памяти (CD45RA⁺/- CCR7⁻) у пациентов с АЗЩЖ. Роль тимуса и центральной толерантности в профилактике аутоиммунной реакции к периферическим аутоантигенам недавно была пересмотрена. Полученные данные позволяют предположить существование центрального механизма толерантности в отношении тиреоидных аутоантигенов ТПО, ТГ и рТТГ. Существование центральной толерантности к тиреоидным антигенам ставит вопрос, является ли

присутствие аутореактивных лимфоцитов в железе при АЗЩЖ результатом экспансии низкоаффинных клеток, ускользнувших от действия центральной толерантности задолго до начала заболевания, или же оно служит результатом воздействия недавних эмигрантов из тимуса, избежавших отрицательного отбора в процессе дифференцировки в тимусе, подвергшемся частичной инволюции. Таким образом, вопрос остается открытым, то есть необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, что, по мнению авторов, является очень перспективным.

В настоящее время большой интерес для исследователей представляет поиск маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Одной из моделей, идеально подходящих для изучения этого вопроса, является послеродовой тиреоидит. Вопросы патогенеза послеродового тиреоидита активно исследуются, даже в клинической практике появился термин “микрочимеризм”. Сообщение **Klaus Badenhop** (отделение эндокринологии, диабета и метаболизма Центра терапии университетской больницы, Франкфурт-на-Майне, Германия) как раз и было посвящено явлению микрочимеризма и послеродовому тиреоидиту. В нем сообщалось, что трансплацентарный клеточный обмен между матерью и плодом происходит естественным образом во время любой беременности. Однако длительное сохранение в организме матери или в организме ребенка этих клеток — явление не столь уж редкое, но все же и не такое обычное. Присутствие клеток плода в материнских тканях получило название “фетально-материнский микрочимеризм”. О материнско-фетальном химеризме говорят при обнаружении материнских клеток в тканях плода. Оба явления были определены при органоспецифических заболеваниях, вызванных иммунными нарушениями. Тиреоидный аутоиммунитет сочетается с материнско-фетальным микрочимеризмом как по данным экспериментальных исследований в моделях на животных, так и по данным наблюдений у человека. Однако выявленные уровни колеблются в зависимости от используемого метода, и существуют противоречия в отношении воспроизводимости границ определения для Y-хромосомных клеток в препаратах материнской ЩЖ, полученных хирургическим путем. Авторами было показано, что в ЩЖ матерей, у которых родились сыновья, клетки, положительные на содержание Y-хромосом, содержатся чаще, если они страдают тиреоидитом Хашимото или БГ по сравнению со здоровыми и с аденомой ЩЖ. Кроме того, это явление сопряжено с наличием HLA DQA1*0501- DQB1*0201 или -DQB1*0201 аллелей, которые ответственны за предрасположенность к заболеванию. Это послужило моделью для

проверки гипотезы о том, что органоспецифический иммунитет в действительности может представлять собой проявление аутоиммунитета по механизму трансплантат-против-хозяина, при котором клетки плода работают против материнских антигенов. Тиреоидный аутоиммунитет обостряется в течение года после родов при БГ либо может ошибочно приниматься за послеродовой тиреоидит. Послеродовой тиреоидит в Дании развивается с частотой 1,5 на 100 тыс. человеко-лет. Причем в исследовании с рандомизированной выборкой лиц не удалось выявить связи между уровнем тиреоидных антител и наличием в анамнезе рождения ребенка. Пациентки с послеродовым тиреоидитом имеют отдаленный риск развития хронического гипотиреоза. Факторами риска в отношении послеродового тиреоидита являются гены чувствительности к заболеванию и положительный семейный анамнез по АЗЩЖ.

Paul Banga из Королевского колледжа Лондонской медицинской школы сделал сообщение о “длинном извилистом пути к экспериментальной модели гипертиреоидной болезни Грейвса”. Аутоантигеном-мишенью при БГ является рецептор ТТГ (рТТГ) — член группы гликопротеиновых гормональных рецепторов, относящихся к семейству рецепторов, сцепленных с G-протеином. Аутоантитела с уникальными свойствами агонистов, присутствующие в сыворотке пациентов с БГ, известные как тиреоид-стимулирующие антитела (TSAbs), стимулируют рТТГ с последующей гиперсекрецией тиреоидных гормонов, что приводит к клинически выраженному гипертиреозу. Поскольку человек — единственный вид, у кого спонтанно развивается эта патология, все исследования по изучению иммунологической основы этого заболевания зависят от разработки экспериментальной модели индуцированного тиреоидита у животных. По сравнению с первыми попытками, основанными на переносе тиреоидной ткани и лимфоцитов от больных болезнью Грейвса к мышам с нарушенным иммунитетом, темп разработки экспериментальной модели значительно ускорился после клонирования рТТГ в 1989 г., что сделало рекомбинантный препарат рТТГ доступным для шаблонной адъювантной иммунизации. Несмотря на довольно сумбурное начало исследований в этом направлении во многих лабораториях, первая успешная модель получилась в результате разработки схемы иммунизации, основанной на экспрессии *in vivo* рецепторного протеина. Однако полученные модели по-прежнему страдали недостаточной воспроизводимостью, низкой частотой развития заболевания и слишком большим разбросом выявляемого гипертиреоза и воспаления ЩЖ. Недавно другие схемы генетической иммунизации с использованием

рекомбинантных аденовирусных векторов, кодирующих человеческий рТТГ, привели к заметному улучшению модели, в частности, характеризующейся большей частотой заболеваемости. Более поздним достижением стала инкорпорация аденовируса, экспрессирующего лиганд-связывающий эктодомен рТТГ, в результате чего получена модель с относительно высокой распространенностью болезни, а также с преобладанием тиреоид-стимулирующих антител. Разработки экспериментальных моделей, имитирующих БГ, в настоящее время привели к выделению моноклональных тиреоид-стимулирующих антител с пикомолярной аффинностью, патогенных в исследованиях с пассивным переносом их на незараженных животных и открыли путь к выделению на TSHR-эпитопов, ассоциированных с болезнью. В заключение было отмечено, что полученные результаты имеют исключительно важное прикладное значение, поскольку продолжающиеся исследования на новых, улучшенных экспериментальных моделях позволили приступить к изучению генетической основы гипертиреоза при БГ и роли средовых факторов, а также начать исследования по применению новых терапевтических стратегий.

В то же время, как отметил **Nils Morgenthaler** (институт экспериментальной эндокринологии и Эндокринологический исследовательский центр Медицинского университета, Берлин, Германия), несмотря на многочисленность предложенных в последнее время разнообразных моделей БГ, мы весьма далеки от понимания процессов точного взаимодействия стимулирующих или блокирующих аутоантител с различными участками рТТГ. Исследования эпитопов рТТГ показывают, что участки связывания для стимулирующих и блокирующих аутоантител могут находиться в довольно тесном соседстве, а не на изолированных и удаленных друг от друга участках молекулы, как это описывалось в последнее десятилетие. Однако, несмотря на определенный прогресс в использовании химерных ТТГ/ЛГ-рецепторов, очищенных аутоантител больных людей, а также мышиных и человеческих моноклональных антител, пока не удалось достигнуть формата исследования, способного выявить различие между тиреоид-стимулирующими (TS) и тиреоид-блокирующими (TB) антителами.

Вопрос о клиническом значении антител к ТПО (АТ-ТПО) до настоящего времени остается дискуссионным. Интересное сообщение, включающее как обзор имеющихся на данный момент крупномасштабных исследований, литературных данных, так и результаты собственных исследований, было представлено **Istvan Szabolcs** (Национальный медицинский центр, Будапешт, Венгрия). Докладчик отме-

тил, что в обзоре результатов популяционного исследования NHANES III приводится величина распространенности АТ-ТПО – 12,3% у белого населения США, не относящегося к латиноамериканской этнической группе и не страдающего болезнями ЩЖ. Аналогичной (10,1%) она была у американцев мексиканского происхождения. Однако у афроамериканцев нелатиноамериканской этнической группы она была значительно ниже (4,5%). Распространенность АТ-ТПО выше у женщин. Кроме того, отмечается их несвязанное с полом возрастное увеличение: распространенность АТ-ТПО достигает 30% среди лиц после 80 лет с хроническими заболеваниями. Считается, что АТ-ТПО могут способствовать развитию гипотиреоза, но не играют главной роли в начале аутоиммунного процесса. Конкурентный анализ с ТПО эпитоп-специфическими моноклональными антителами не подтверждает гипотезу о том, что естественным образом вырабатываемые антитела у эутиреоидных субъектов отличаются от антител, наблюдаемых при аутоиммунной дисфункции ЩЖ. Проспективные данные за 20-летний период наблюдения в Викгемском исследовании показали, что положительная реакция на ТПО-антитела – ранний показатель гипотиреоза в тех случаях, когда уровень ТТГ выше 2,0 мЕд/л. Кроме того, обычно полагают, что у эутиреоидного субъекта с достоверно повышенным уровнем АТ-ТПО гипотиреоз появится скорее, чем при лишь умеренно повышенных уровнях АТ-ТПО. Риск развития дисфункции ЩЖ повышен у родственников больных АЗЩЖ с циркулирующими АТ-ТПО. При этом степень риска пропорциональна уровню антител. Ряд исследователей полагают, что носительство АТ-ТПО сопряжено с депрессией и тревогой. Однако прежние работы не носили популяционного характера, и в них не проводилось исключение субклинического гипотиреоза. В недавнем популяционном исследовании такой связи выявлено не было. Повышение уровня АТ-ТПО у пациентов, получающих лечение амиодароном, интерфероном- α и литием, – сильный фактор риска развития АЗЩЖ, оправдывающий регулярную оценку функции ЩЖ. Повышенные уровни АТ-ТПО примерно у 10% беременных женщин сопровождаются повышенным риском выкидыша, гестационной дисфункции ЩЖ и послеродового тиреоидита. При этом риск развития последнего составляет примерно 50%, но при наличии во время беременности АТ-ТПО он возрастает до 80%. Недавно было показано, что лечение тироксином женщин – носительниц АТ-ТПО, снижает частоту выкидышей до уровня, характерного для беременных женщин без АТ-ТПО. Это представляется важным аргументом в пользу скринингового определения уровня

АТ-ТПО на ранних сроках беременности, с чем многие ранее не соглашались, заявляя, что такой скрининг не имеет терапевтического значения. Носительство АТ-ТПО – частое явление при аутоиммунных расстройствах, не связанных с ЩЖ (при болезни Аддисона более 50%, при ревматоидном артрите – 30%, синдроме Шегрена – 17–40%, системной красной волчанке – 23%, склеродермии – 19%, фибромиалгии – 24% и др.). Однако эти данные были получены не в популяционных проспективных исследованиях, проясняющих риск развития этих заболеваний у лиц с АТ-ТПО, и для оценки риска развития дисфункции ЩЖ у лиц с АТ-ТПО при наличии у них другого аутоиммунного заболевания. Исключение составляет сахарный диабет 1-го типа: в недавнем проспективном исследовании было выявлено, что кумулятивная распространенность АИТ при длительности диабета свыше 10 лет составляет 14%, и показано, что при повышенном уровне аутоантител у большинства пациентов в течение последующих пяти лет развивается гипотиреоз. Что касается использования АТ-ТПО в качестве инструмента скрининга у эутиреоидных лиц, то, скорее всего, такой скрининг показан для пациентов (особенно молодых женщин) с диффузным зобом и ТТГ на уровне верхней границы нормы; для всех пациентов с нетиреоидными аутоиммунными заболеваниями, особенно с диабетом 1-го типа; для пациентов, получающих лечение амиодароном, интерфероном- α и литием; для женщин с нарушениями репродуктивной функции и гиперпролактинемией; для всех женщин, подвергающихся искусственному оплодотворению, а также для родственников больных аутоиммунными болезнями ЩЖ. Автор также полагает, что измерение уровней ТТГ и АТ-ТПО может быть полезным для всех женщин, планирующих беременность.

Крайне интересным как с теоретической, так и с практической точки зрения было сообщение **Kris Poppe** (отделение эндокринологии Открытого университета, Брюссель, Бельгия) “Тиреоидный аутоиммунитет и женское бесплодие”. Связь между тиреоидными расстройствами с или без дисфункции ЩЖ и исходом беременности (выкидыш, акушерские осложнения и послеродовой тиреоидит) женщин со спонтанной беременностью описаны более десяти лет назад. Однако доказательства прямых взаимоотношений между дисфункцией ЩЖ и бесплодием весьма ограничены, и окончательное подтверждение связи между этими видами патологии отсутствует. Авторы выполнили значительное количество исследований для изучения, связаны ли расстройства ЩЖ с бесплодием у женщин и оказывают ли влияние способы лечения репродуктивной функции (технология искусственного оплодотворения)

на функцию ЩЖ и/или на исход беременности у этих женщин. Наблюдается достоверно более высокая распространенность АИТ у женщин, состоящих в бесплодном браке, когда бесплодие обусловлено именно женским организмом (эндометриоз, дисфункция овуляции и непроходимость труб), по сравнению с рожавшими женщинами контрольной группы, уравниваемыми по возрасту. Особенно велико это различие для женщин, страдающих эндометриозом. Частота беременности после искусственного оплодотворения у женщин с и без АИТ была сопоставима. Однако наличие АИТ оказалось фактором, пагубно влияющим на исход беременности, по сравнению с женщинами без АИТ. Влияние контролируемой гиперстимуляции яичников на функцию ЩЖ показало достоверное увеличение в сыворотке уровней ТТГ и Т4 по сравнению с исходными величинами. Кроме того, наблюдение за функцией ЩЖ в течение первых 10 нед беременности выявило достоверно повышенные уровни ТТГ в сыворотке и пониженные уровни FT4 при сравнении женщин с и без АИТ. На основании этих наблюдений авторы предлагают систематический скрининг функции ЩЖ, включающий определение аутоантител к ЩЖ у женщин, состоящих в бесплодном браке, особенно если выявлена причина бесплодия со стороны женщины. Это, по мнению исследователей, поможет выявить женщин, которым могло бы помочь непосредственное лечение в случае явной дисфункции ЩЖ либо внимательное наблюдение в ходе беременности при наличии эутиреоза в сочетании с АИТ. Авторы также рекомендуют проводить анализы для оценки функции ЩЖ после выполнения контролируемой гиперстимуляции яичников у женщин с АИТ, поскольку эта процедура представляет дополнительную нагрузку на ЩЖ материнского организма.

Достаточно дискуссионное сообщение было сделано **Stefano Mariotti** (кафедра эндокринологии, отделение медицинских наук Университета Кальяри, Италия). Оно было посвящено описанию гипотез о влиянии аутоиммунных заболеваний ЩЖ на расстройства настроения. Известно, что явная патология ЩЖ с нарушением ее функции может вызвать психические расстройства. Автор говорил о том, что, помимо этого, ряд клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о связи между аутоиммунитетом к ЩЖ и расстройствами настроения (преимущественно рефрактерная депрессия и тревога), независимыми от расстройств функции ЩЖ. Однако эту связь еще только предстоит окончательно доказать. К тому же нет пока ответа на вопрос, участвует ли непосредственно аутоиммунитет к ЩЖ в патогенезе психических расстройств или он представляет собой эпифеномен. Был выдвинут ряд ги-

потез, объясняющих механизм, лежащий в основе связи между настроением и аутоиммунитетом к ЩЖ, как гормональными, так и иммунными изменениями. Гормональный механизм может включать тонкое повреждение центральной нервной системы (ЦНС) вследствие воздействия тиреоидных гормонов при гипотиреозе на ранних стадиях лимфоцитарного тиреоидита или изменения периферического метаболизма тиреоидного гормона как при “синдроме нетиреоидного заболевания”. С другой стороны, нейроэндокринные расстройства, затрагивающие надпочечниковые и другие, связанные со стрессом гипоталамо-гипофизарные оси (как это описано при большой депрессии), могут воздействовать на иммунную систему и запускать аутоиммунные реакции, включая и аутоиммунитет к ЩЖ. Можно также рассмотреть и иммунные эффекторные механизмы, направленные на ЦНС. Автором проводится аналогия аутоиммунного поражения ЦНС при патологии ЩЖ с уже известными клиническими ситуациями. Аутоиммунная этиология предполагается в отдельных случаях шизофрении и аутизма. Хорошо описа-

но аутоиммунное поражение мозга при васкулитах и/или за счет выработки антинейронных антител, вызывающих неврологические и психиатрические симптомы, при волчанке. Недавно было выдвинуто предположение, что многие нейропсихические расстройства, сопряженные со стрептококковой инфекцией у детей, можно объяснить аутоиммунной реакцией на стрептококковые антигены. Если обратиться к рассматриваемой теме – Т4 тиреоидиту Хашимото, то он редко бывает связан (или является причиной) с тяжелыми сосудистыми энцефалопатиями, но недавние исследования с использованием методов диагностической визуализации СПЕКТ при тиреоидите Хашимото подтвердили существование тонких расстройств перфузии при отсутствии открытых клинических симптомов. Однако их роль в нарушениях настроения еще только предстоит изучить. В заключение автор отметил, что вышеперечисленные гипотезы представляют основу для планирования будущих исследований, направленных на выяснение взаимосвязей между аутоиммунитетом к ЩЖ и расстройствами настроения.