

# Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы

Т.С. Паневин<sup>✉1,2</sup>, Е.Г. Зоткин<sup>1</sup>, Е.А. Трошина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Аутоиммунные полигланулярные синдромы (АПС) представляют собой гетерогенную группу клинических состояний, характеризующихся функциональным нарушением множественных эндокринных желез вследствие потери центральной или периферической иммунной толерантности. Эти синдромы также часто сопровождаются аутоиммунным поражением неэндокринных органов. Принимая во внимание широкий спектр компонентов и вариантов течения, АПС обычно подразделяются на редкий ювенильный тип (АПС 1-го типа) и более распространенный взрослый тип (АПС 2–4-го типа). АПС 1-го типа вызывается моногенной мутацией, тогда как АПС 2–4-го типа имеет полигенный тип наследования. Один из подтипов АПС взрослых (АПС 3D) характеризуется сочетанием аутоиммунного заболевания щитовидной железы и аутоиммунного ревматического заболевания. В обзоре рассмотрены имеющиеся литературные данные о сочетаниях, подходящих под указанный критерий. Во многих исследованиях отмечена значимо более высокая распространенность ревматических заболеваний при аутоиммунной патологии щитовидной железы в сравнении с группой контроля. Так же, как и при ряде ревматических заболеваний, отмечена более частая встречаемость аутоиммунного тиреоидита, первичного гипотиреоза и болезни Грейвса.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, болезнь Грейвса, ревматические заболевания

**Для цитирования:** Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Трошина Е.А. Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2023;95(10):881–887. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202484

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review

Taras S. Panevin<sup>✉1,2</sup>, Evgeniy G. Zotkin<sup>1</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

## Abstract

Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are a heterogeneous group of clinical conditions characterized by functional impairment of multiple endocrine glands due to loss of central or peripheral immune tolerance. These syndromes are also often accompanied by autoimmune damage to non-endocrine organs. Taking into account the wide range of components and variants of the disease, APS is usually divided into a rare juvenile type (APS 1) and a more common adult type (APS 2–4). APS type 1 is caused by a monogenic mutation, while APS types 2–4 have a polygenic mode of inheritance. One subtype of adult APS (APS 3D) is characterized by a combination of autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disease. This review considers the available literature data on combinations that meet the above criteria. Many studies have noted a significantly higher prevalence of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease compared with the control group. Also, as in a number of rheumatic diseases, a more frequent occurrence of autoimmune thyroiditis, primary hypothyroidism and Graves' disease was noted.

**Keywords:** autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, Graves' disease, rheumatic diseases

**For citation:** Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA. Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(10):881–887. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202484

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Паневин Тарас Сергеевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

**Зоткин Евгений Германович** – д-р мед. наук, первый зам. дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4579-2836

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8520-8702

✉ **Taras S. Panevin**. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

**Evgeniy G. Zotkin**. ORCID: 0000-0002-4579-2836

**Ekaterina A. Troshina**. ORCID: 0000-0002-8520-8702

## Введение

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) характеризуется поражением двух и более эндокринных желез, приводящим чаще всего к развитию их гормональной недостаточности. Помимо поражения органов эндокринной системы в состав АПС может входить аутоиммунное поражение неэндокринных органов. По механизму развития и клиническим проявлениям выделяют два типа данного синдрома. АПС 1-го типа (АПС 1) является орфанным моногенным заболеванием, развивающимся в результате дефекта аутоиммунного гена-регулятора (AIRE), который расположен в длинном плече хромосомы 21. В подавляющем большинстве случаев данное заболевание развивается в детском возрасте, характеризуется первичной хронической надпочечниковой недостаточностью (1-ХНН), гипопаратиреозом, кандидозом кожи и слизистых оболочек [1, 2].

АПС 2-го типа – АПС 2 (АПС взрослых) является полигенным заболеванием, в основе которого лежит генетическая предрасположенность к аутоиммунному поражению ткани в результате наличия специфических генов системы HLA (DR3, DR4, B8, DQA1 и др.). Классический АПС 2 характеризуется наличием 1-ХНН и аутоиммунного поражения щитовидной железы (ЩЖ) – болезни Грейвса (БГ) или гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ), а также сахарным диабетом 1-го типа [3].

Зарубежные исследователи (С. Betterle и соавт.) [4] модифицировали данную классификацию, добавив АПС 3-го типа (АПС 3) и 4-го типа (АПС 4), которые по своему патогенезу идентичны АПС 2, однако характеризуются сочетаниями аутоиммунных поражений, отличных от «классического» АПС взрослых.

Распространенность АПС 2 в популяции составляет около 1,4–4,5 на 100 тыс. населения. При этом статистические данные о распространенности АПС 3 и АПС 4 отсутствуют. Манифестация заболевания происходит в возрасте 20–60 лет и наиболее часто приходится на 3–4-ю декаду жизни, преобладает главным образом среди женского пола в соотношении 3–4:1, крайне редко встречается у детей.

Дополнительно выделяются неполные (латентные) формы АПС. Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа и/или аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (АЗЩЖ) с положительными антителами к коре надпочечников в сыворотке крови или пациенты с болезнью Аддисона и аутоантителами к ткани ЩЖ и/или островковым клеткам поджелудочной железы должны классифицироваться как неполные АПС 2 независимо от истории заболеваемости их семьи. Хотя эти пациенты не могут классифицироваться в полной мере как АПС 2, они являются «пограничными» и могут манифестировать в АПС 2 в будущем. Неполная (латентная) форма АПС подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклиническая форма представляет собой наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним и более серологическими маркерами других основных составляющих АПС, а также субклиническое нарушение функции второго органа-мишени. Потенциальная форма АПС характеризуется наличием одного эндокринного аутоиммунного заболевания в сочетании с антителами к другим органам, но без нарушения их функции.

В клинической практике у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием манифестация других компонентов АПС чаще диагностируется лишь после различного по продолжительности латентного периода. Развитию клинической картины заболевания обычно предшествует длительная фаза скрытых аутоиммунных изменений на клеточном уровне, что требует проведения скрининга на

предмет наличия циркулирующих антител, релевантных для других компонентов АПС.

АПС 3 характеризуется аутоиммунным поражением ЩЖ в сочетании с другими эндокринными/неэндокринными аутоиммунными заболеваниями. Выделяют 4 подтипа АПС 3: подтип А характеризуется АЗЩЖ в сочетании с другой аутоиммунной эндокринопатией за исключением 1-ХНН и гипопаратиреоза; подтип В включает АЗЩЖ и аутоиммунные заболевания пищеварительной системы; подтип С – аутоиммунное поражение кожи, нервной системы или крови с АЗЩЖ. Подтип АПС 3D должен включать 1 АЗЩЖ и 1 иммуновоспалительное ревматическое заболевание: системную или дискоидную красную волчанку, ревматоидный артрит (РА), смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шегрена (СШ), идиопатическую воспалительную миопатию, системную склеродермию (ССД), болезнь Стилла взрослых, спондилоартриты, рецидивирующий полихондрит, болезнь Бехчета, антифосфолипидный синдром, системный васкулит, а также воспалительные заболевания миокарда аутоиммунного генеза (идиопатический миокардит, кардиомиопатию, нарушение проводимости).

Также в рамках классификации предлагается выделять неполную форму АПС 3D при наличии АЗЩЖ и антител, ассоциированных с ревматическими заболеваниями (антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду и т.д.). Эта форма также выделяется у пациентов с ревматическими заболеваниями, имеющими антитела к ЩЖ, в отсутствие изменений гормонов «тиреоидного профиля».

Учитывая нередкое клиническое сочетание аутоиммунных эндокринопатий и ревматических заболеваний, актуальным является вопрос о более подробном рассмотрении распространенности и клинических особенностей пациентов с АПС 3D. В обзоре рассмотрены результаты исследований по сочетанию АЗЩЖ и наиболее распространенных и значимых ревматических заболеваний.

## Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) является хроническим иммуновоспалительным заболеванием соединительной ткани, которая характеризуется выработкой антинуклеарных антител, полиорганном поражением и выраженным многообразием клинической картины. Отмечено, что наиболее часто СКВ страдают молодые женщины, что схоже с эпидемиологической характеристикой АЗЩЖ.

Взаимосвязь АЗЩЖ и СКВ изучалась со стороны обеих нозологий. Так, в нескольких исследованиях, изучавших суммарно 798 пациентов с тиреоидитом Хашимото, наличие СКВ зафиксировано в 0,2–3,2% случаев [5–7]. В более обширных исследованиях среди 3069 пациентов с АИТ распространенность СКВ оказалась значимо выше (0,81%) в сравнении с группой контроля и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p=0,0008$ ) [8]. Среди 3209 пациентов с БГ также отмечена более частая встречаемость СКВ (0,65%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p=0,0021$ ) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9]. В то же время в других исследованиях, включавших суммарно 164 пациентки с АЗЩЖ, выявлено от 7 до 36% носителей тех или иных антинуклеарных антител в отсутствие клинических признаков какого-либо ревматического заболевания [10–12].

Следует отметить, что выявление антинуклеарных антител и антинуклеарного фактора при АИТ в отсутствие клинических признаков ревматического заболевания

встречается нередко, что, вероятно, и обуславливает такую значимую разницу результатов 1 и 2-й групп исследований [13].

Отмечена частая встречаемость АЗЩЖ и нарушений функции ЩЖ при СКВ. Так, в метаанализе 10 исследований, оценивающих распространенность АЗЩЖ среди 10 500 пациентов с СКВ и 44 170 человек контрольной группы, отмечено, что при СКВ значимо выше риск манифестного (отношение шансов – ОШ 2,93, 95% доверительный интервал – ДИ 1,81–4,75) и субклинического (ОШ 5,67, 95% ДИ 3,50–9,18) гипотиреоза, а также манифестного тиреотоксикоза (ОШ 3,03, 95% ДИ 2,62–3,50), в то время как для субклинического тиреотоксикоза повышение риска оказалось незначимым (ОШ 1,92, 95% ДИ 0,91–4,06) [14]. К ограничению интерпретации результатов данного метаанализа следует отнести оценку только лишь функционального статуса ЩЖ без учета генеза тиреотоксикоза/гипотиреоза, а также небольшое число исследований по распространенности тиреотоксикоза при СКВ и относительно небольшой размер выборок в них.

В исследовании среди 100 пациентов с СКВ 36% имели нарушения функции ЩЖ по сравнению с 8% в контрольной группе. Все пациенты с нарушением функции ЩЖ в основной группе – женщины, среди них 14 имели манифестный гипотиреоз, 12 – субклинический гипотиреоз и 2 – субклинический тиреотоксикоз, в том время как у 8 отмечено лишь изолированное снижение уровня  $T_3$ . Однако лишь 18 из 36 пациентов имели антитиреоидные антитела, кроме того, 12 пациентов с СКВ и антитиреоидными антителами находились в эутиреозе [15].

В исследовании среди 301 пациента с СКВ хотя бы одно антитело к ЩЖ выявлялось в 32,8% случаев в сравнении с 16,3% группы контроля, в то время как гипотиреоз при СКВ отмечался в 16,2% случаев в сравнении с 11,3% группы контроля [16]. Вероятность гипотиреоза и антител к ЩЖ при СКВ (ОШ 2,7, 95% ДИ 1,20–6,26;  $p=0,01$ ) а также наличия антител к ЩЖ в отсутствие гипотиреоза при СКВ (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,28–4,55;  $p=0,06$ ) оказалась выше в сравнении с группой контроля.

Проведенный метаанализ 15 исследований подтверждает, что у больных СКВ антитиреоидные антитела выявляются в 2–3 раза чаще по сравнению с контрольной группой: ОШ для антител к тиреоглобулину – АТ-ТГ 2,99, 95% ДИ 1,83–4,89; для антител к тиреоидной пероксидазе – АТ-ТПО 2,20, 95% ДИ 1,27–3,82 [17].

Таким образом, результаты приведенных исследований показывают очевидную ассоциацию СКВ с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

### Ревматоидный артрит

РА является хроническим воспалительным заболеванием суставов аутоиммунного генеза, в отсутствие адекватного лечения приводящим к их деструктивному поражению и развитию функциональной недостаточности. Данное заболевание поражает 0,5–2% взрослого населения и примерно в 2–4 раза чаще встречается у женщин [18].

В двух ранних исследованиях отмечена связь РА и АЗЩЖ. Так, в одном из исследований у 4% из 506 пациентов с тиреоидитом Хашимото выявлен РА [7] и в 2,9% случаев среди 170 пациентов с гипотиреозом – в другом [19].

В проспективном исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность РА оказалась значимо выше (2,4%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p<0,0001$ ) [8]. Среди 3209 пациентов с БГ, 984 из которых

имели эндокринную орбитопатию, также отмечена более частая встречаемость РА (2,0%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p<0,0001$ ) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9].

В 8 исследованиях, большинство из которых проведено в конце XX в., включавших суммарно 878 пациентов с РА, наличие АЗЩЖ варьировалось от 10,2 до 44,4%. Гипотиреоз отмечался в 2,7–20,2% случаев, в то время как БГ – в 0,8–5,9%, а наличие антитиреоидных антител выявлено в 2,7–37% [4].

В бразильском исследовании среди 210 пациентов с РА 19,5% имели хотя бы одну разновидность антитиреоидных антител, однако не отмечено значимых различий с группой контроля (16,3%), а вероятность гипотиреоза также оказалась не значима по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,7, 95% ДИ 0,62–4,66;  $p=0,29$ ) [16].

Болезнь Стилла взрослых представляет собой редкое мультисистемное аутовоспалительное заболевание неизвестной природы (особую форму серонегативного РА) и характеризуется выраженным системным воспалением, повышением островоспалительных показателей, лихорадкой, наличием сыпи и болей в горле, а также в ряде случаев суставным синдромом. Взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и болезнью Стилла взрослых представлена лишь описанием клинических случаев у 6 пациентов, 5 из которых страдали БГ, а 1 – гипотиреозом [20]. В другой работе отмечено наличие аутоиммунного поражения ЩЖ у 5 из 13 пациентов с дебютом болезни Стилла в детстве [21].

### Синдром Шегрена

СШ – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением экзокринных желез, в ряде случаев с вовлечением внутренних органов. Отмечена частая ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями, например с СКВ, РА (так называемый overlap-синдром). Частота сочетания СШ с другими аутоиммунными заболеваниями варьирует от 13 до 41% [22].

Среди 176 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (88 – с БГ, 40 – с тиреоидитом Хашимото и 48 – с первичным гипотиреозом), которым проведено инструментальное обследование (пробы Ширмера и Норна, сиалография, биопсия слюнных желез), 24% соответствовали диагностическим критериям СШ [22]. В другом ретроспективном исследовании среди 218 пациентов с АЗЩЖ только 6 (2,7%) страдали СШ [5].

Однако результаты более крупных исследований показали значительно меньшую распространенность СШ [23]. В ранее упомянутом исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность СШ оказалась значимо выше (0,88%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p=0,0001$ ) [8]. Среди 3209 пациентов с БГ, 984 из которых имели эндокринную орбитопатию, также отмечена более частая встречаемость СШ (0,84%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p=0,0009$ ) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9].

В первой опубликованной в 1865 г. работе о распространенности АЗЩЖ при СШ она достигала 34% среди 62 больных с СШ [24].

В последующих исследованиях, результаты которых опубликованы в период с 1972 по 1987 г., распространенность гипотиреоза достигала 20%, а носительство антитиреоидных антител наблюдалось в 25–33% случаев [25–28].

В еще одном исследовании (1995 г.) среди 33 больных с СШ распространенность АЗЩЖ составляла 42%, при этом гипотиреоз выявлен у 6 пациентов, а БГ – у 3 [29]. В исследовании, в которое включен 121 пациент с СШ, БГ выявлена у 10%, а гипотиреоз – у 13,4% [30]. Интересно отметить, что встречаемость гипотиреоза оказалась значимо выше, чем в группе сравнения у пациентов с РА (3,1%;  $p < 0,05$ ).

Вместе с тем в исследовании среди 149 больных с СШ 24 (16,8%) имели АЗЩЖ [22]. Данная подгруппа характеризовалась меньшей встречаемостью специфических антител (анти-Ro, анти-La) при схожей активности и течения заболевания. В проспективном исследовании 63 пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ у 17 (23%) выявлены специфические для СШ антитела – антиSS-B/La (методом иммуноферментного анализа) [31].

Наконец, метаанализ 8 исследований (случай-контроль и ретроспективных), включавших суммарно 988 пациентов с СШ и 2884 человека группы контроля, показал значимо более высокий риск АЗЩЖ (ОШ 3,48, 95% ДИ 1,59–7,63) в сравнении с группой контроля [32].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о достаточно высокой встречаемости АЗЩЖ при СШ.

### Системная склеродермия

ССД – редкое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся дисрегуляцией врожденной и адаптивной иммунной системы, васкулопатией и генерализованным фиброзом. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также облитерирующая васкулопатия с нарушениями микроциркуляции, которые приводят к усиленному фиброзообразованию в коже и внутренних органах. Как и при большинстве аутоиммунных заболеваний, среди пациентов преобладают женщины, которые заболевают в 3–14 раз чаще, чем мужчины [33].

В уже ранее упомянутом исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность ССД оказалась значимо выше (0,52%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p = 0,0047$ ) [8]. А среди 3209 пациентов с БГ, 984 из которых имели эндокринную орбитопатию, также отмечена более частая встречаемость ССД (0,47%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p = 0,0132$ ) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9].

В исследовании 58 пациентов с ССД у 36,2% обнаружено хотя бы одно антитело к ЩЖ по сравнению с 16,3% контрольной группы ( $n = 141$ ), гипотиреоз в целом встречался в 27,5% случаев (против 11,3% в группе контроля), а гипотиреоз с наличием АТ-ТПО – в 20,6% случаев (5,6% в контрольной группе). Вероятность наличия гипотиреоза при ССД оказалась значимо выше, чем в контрольной группе (ОШ 3,4, 95% ДИ 1,06–10,8;  $p = 0,03$ ) [16].

В обзоре 7 исследований, включавших суммарно 703 пациентов с ССД, отмечена более высокая встречаемость манифестного или субклинического гипотиреоза, а также хронического АИТ, которая составила от 14 до 52% [34].

Метаанализ 46 исследований, изучавших распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ при ССД, показал более высокую частоту аутоиммунного заболевания ЩЖ (ОШ 3,42, 95% ДИ 2,56–4,56;  $p < 0,001$ ) и гипотиреоза (ОШ 3,4, 95% ДИ 1,67–6,91;  $p = 0,001$ ), позитивности по АТ-ТПО (ОШ 3,01, 95% ДИ 2,04–4,45;  $p < 0,001$ ) и АТ-ТГ (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,07–3,12;  $p = 0,029$ ) при данном ревматическом заболевании, однако для тиреотоксикоза такой ассоциации не выявлено [35].

### Дерматомиозит/полимиозит

Дерматомиозит и полимиозит входят в группу идиопатических воспалительных миопатий и характеризуются развитием прогрессирующей мышечной слабости поперечно-полосатой мускулатуры под действием специфических аутоантител, что сопровождается повышением «мышечных» ферментов и в ряде случаев – поражением кожных покровов и внутренних органов.

В представленной работе от 1987 г. среди 7 пациентов с полимиозитом гипотиреоз выявлен только у одного [25, 26]. В другом исследовании, включавшем более обширную выборку пациентов с дерматомиозитом и полимиозитом, 7 (25%) из 28 имели сопутствующий гипотиреоз [36]. Также китайскими исследователями проведено 2 работы. В первой, включавшей 70 больных дерматомиозитом, распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ достигала 48%, в основном встречался гипотиреоз [37]. Во втором исследовании среди 108 пациентов с дерматомиозитом нарушение функции ЩЖ выявлено в 12,9% случаев [38].

### Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета – это хроническое мультисистемное заболевание, в основе которого лежит васкулит, характеризующийся рецидивирующими орогенитальными изъязвлениями, увеитом, поражением кожи, а также внутренних органов. Для данного заболевания характерен положительный тест патергии, а также ассоциация с HLA-B51 [39].

В исследовании 124 пациентов с болезнью Бехчета у 21 (16,9%) выявлено аутоиммунное заболевание ЩЖ, что, однако, оказалось сопоставимо с группой контроля (22,2%,  $n = 99$ ) [40]. Однако в еще одном исследовании 16 (25%) из 63 пациентов с болезнью Бехчета имели антитиреоидные антитела, что значимо отличалось от группы контроля (2,4%;  $p < 0,05$ ) [41].

### Спондилоартриты

Спондилоартриты – это группа воспалительных заболеваний, схожих по механизмам развития и клиническим проявлениям, характеризующихся воспалительным поражением осевого скелета и/или суставов. К группе спондилоартритов относится анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивные артриты, а также спондилоартриты, развивающиеся при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

В уже ранее упомянутом исследовании частота АЗЩЖ при спондилоартритах ( $n = 80$ ) оказалась сопоставима с группой контроля и составила 15% [16]. В другом исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность псориатического артрита оказалась значимо выше (0,58%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p = 0,0180$ ) [8]. Однако в исследовании S. Ferrarì и соавт. (2019 г.) распространенность псориатического артрита при БГ не отличалась от контрольной группы и групп сравнения [9].

В исследовании среди 97 пациентов с псориатическим артритом и 97 человек группы контроля с медианой наблюдения 74 мес при псориатическом артрите и 92 мес – в группе контроля в группе с псориатическим артритом отмечалось большее число новых случаев гипотиреоза, нарушения функции ЩЖ, позитивности по АТ-ТПО [42].

### Системные васкулиты

Системные васкулиты – это группа заболеваний, характеризующаяся полиорганным поражением вследствие

воспалительного повреждения сосудистой стенки, опосредованного иммунологическими механизмами, классифицируемая в зависимости от калибра и типа поражаемых сосудов [43].

Наличие АЗЩЖ, в основном гипотиреоза, выявлено у 31 из 129 пациентов с васкулитом, ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), в сравнении с 7% в группе контроля [44]. Важно отметить, что само по себе лечение БГ с применением тиреостатиков может быть индуктором развития АНЦА-ассоциированного васкулита. В обзоре 260 пациентов с БГ позитивность по АНЦА до начала терапии тиреостатиками достигала 13% и увеличивалась на фоне лечения до 20% (75% случаев АНЦА-ассоциированного васкулита вызвано приемом пропилтиоурацила, а остальные 25% – тиамазола), а отмена тиреостатиков приводила к быстрому клиническому улучшению васкулита [45].

Среди 59 пациентов с гигантоклеточным артериитом распространенность АЗЩЖ составила 6,4% (4,6% – с БГ и 1,8% – с гипотиреозом) [46]. В исследовании среди 367 пациентов с ревматической полимиалгией и гигантоклеточным артериитом 4,9% имели сопутствующий гипотиреоз [47], однако в ряде других исследований распространенность АЗЩЖ при данных заболеваниях не отличалась от групп контроля [48–52]. В исследовании среди 250 пациентов с ревматической полимиалгией или гигантоклеточным артериитом АЗЩЖ выявлялось в 9,3% случаев (все – у женщин), что по сравнению с группой контроля оказалось значимо чаще [53]. В исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность ревматической полимиалгии оказалась значимо выше (1,4%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p=0,0012$ ) [8]. Среди 3209 пациентов с БГ также отмечена более частая встречаемость ревматической полимиалгии (1,3%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p=0,0388$ ) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9].

Вирусный гепатит С может ассоциироваться с развитием как аутоиммунного поражения ЩЖ (цитокин-индуцированный тиреоидит), так и криоглобулинемического васкулита. В исследовании с включением 93 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в сочетании со смешанной криоглобулинемией отмечена значимо более высокая частота позитивности по АТ-ТПО в сравнении с группой контроля (28% против 14% против 9%;  $p<0,05$ ). Позитивность по АТ-ТГ и/или АТ-ТПО (31% против 12%;  $p=0,004$ ), наличие субклинического гипотиреоза (11% против 2%;  $p=0,038$ ), а также аутоиммунного заболевания ЩЖ (35% против 16%;  $p=0,006$ ) также оказались выше по сравнению с контрольной группой. Кроме того, АТ-ТПО выявлялись значимо чаще в сравнении с пациентами с гепатитом С без криоглобулинемии (28% против 14%;  $p=0,035$ ) [54].

В исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С, оказалась значимо выше (0,55%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ( $p=0,0034$ ) [8].

Взаимосвязь АЗЩЖ с другими васкулитами (геморрагический васкулит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, артериит Такаясу) отмечена только в рамках описаний клинических случаев [4].

## Заключение

Таким образом, в большинстве исследований отмечена ассоциация между иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и АЗЩЖ, однако представленные данные, по мнению авторов обзора, не в полной мере отражают проблему. Исходя из клинической практики можно условно выделить два субтипа АПС 3Д: первый субтип соответствует «классическому» критерию, а при втором субтипе может наблюдаться более широкий спектр аутоиммунных заболеваний, который также формально будет принадлежать к АПС 3Д. Для уточнения гетерогенности АПС 3Д необходимы дальнейшие проспективные исследования с включением больших выборок пациентов, в которых будут уточнены потенциальные и латентные формы аутоиммунных заболеваний с помощью готовых панелей антител, а также изучены молекулярно-генетические предикторы различных компонентов АПС.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа выполнена в рамках Гранта РФФИ: «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта» №2-15-00135» (фрагмент, посвященный аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы) и в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»: «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» №1021051503137-7» (фрагмент, посвященный ревматологическим заболеваниям).

**Funding source.** The study was carried out within the framework of the Russian Scientific Fund Grant: «Scientific substantiation, development and introduction of new technologies for diagnostics of comorbid iodine deficiency and autoimmune thyroid diseases, including using the capabilities of artificial intelligence» No. 2-15-00135 and within of the scientific topic of the «Nasonova Research Institute of Rheumatology» (Moscow, Russia): «Development of personalized program of treatment of refractory rheumatoid arthritis on the basis of the study of molecular-genetic and molecular-biological predictors» No. 1021051503137-7.

**Список сокращений**

1-ХНН – первичная хроническая надпочечниковая недостаточность  
 АЗЩЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы  
 АИТ – аутоиммунный тиреоидит  
 АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов  
 АПС – аутоиммунный полигланулярный синдром  
 АПС 1 – аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа  
 АПС 2 – аутоиммунный полигланулярный синдром 2-го типа  
 АПС 3 – аутоиммунный полигланулярный синдром 3-го типа  
 АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе  
 БГ – болезнь Грейвса  
 ДИ – доверительный интервал  
 ОШ – отношение шансов  
 РА – ревматоидный артрит  
 СКВ – системная красная волчанка  
 ССД – системная склеродермия  
 СШ – синдром Шегрена  
 ЩЖ – щитовидная железа

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А., Юкина М.Ю. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых. Под ред. И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA, Iukina MYu. Autoimmuniy poliglandularnyy sindrom vsroslykh. Pod red. II Dedova, EA Troshina. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
2. Паневин Т.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Головенко Е.Н. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностики компонентов заболевания. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2018;14(2):92-9 [Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(2):92-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket9641
3. Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91-6 [Troshina EA, Larina AA, Terekhova MA. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.4.190361
4. Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, et al. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(4):643-65. DOI:10.1007/s40618-022-01994-1
5. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, et al. Fréquence des maladies auto-immunes chez 218 patients atteints de pathologies thyroïdiennes auto-immunes. *Rev Med Interne*. 1998;19(3):173-9. DOI:10.1016/s0248-8663(97)80716-3
6. Masi AT, Hartmann WH, Hahn BH, et al. Hashimoto's disease. A clinicopathological study with matched controls. Lack of significant associations with other "autoimmune" disorders. *Lancet*. 1965;1(7377):123-6. DOI:10.1016/s0140-6736(65)91088-3
7. Becker KL, Ferguson RH, McConahey WM. The connective-tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med*. 1963;268:277-80. DOI:10.1056/NEJM196302072680601
8. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1125-8. DOI:10.1016/j.autrev.2016.09.009
9. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):287-92. DOI:10.1016/j.autrev.2018.10.001
10. White RG, Bass BH, Williams E. Lymphadenoid goitre and the syndrome of systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1961;1(7173):368-73. DOI:10.1016/s0140-6736(61)91537-9
11. Loviselli A, Velluzzi F, Pala R, et al. Circulating antibodies to DNA-related antigens in patients with autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity*. 1992;14(1):33-6. DOI:10.3109/08916939309077354
12. Morita S, Arima T, Matsuda M. Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(4):1203-6. DOI:10.1210/jcem.80.4.7714090
13. Решетняк Т.М., Шумилова А.А., Кошелева Н.М. Клиническое значение антинуклеарных антител. *Лечебное дело*. 2021;4:96-103 [Reshetnyak TM, Shumilova AA, Kosheleva NM. Clinical Value of Antinuclear Antibodies. *Lechebnoe delo*. 2021;4:96-103 (in Russian)]. DOI:10.24412/2071-5315-2021-12398
14. Luo W, Mao P, Zhang L, Yang Z. Association between systemic lupus erythematosus and thyroid dysfunction: a meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(13):2120-8. DOI:10.1177/0961203318805849
15. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):73-8. DOI:10.1007/s00296-010-1556-5
16. Posselt RT, Coelho VN, Pigozzo DC, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in patients with systematic autoimmune rheumatic diseases. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(6):535-40. DOI:10.1590/1516-3180.2017.0089110617
17. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. Patients with systemic lupus erythematosus have higher prevalence of thyroid autoantibodies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123291. DOI:10.1371/journal.pone.0123291
18. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. *Australian Family Physician*. 2010;39(9):626-8.
19. Mulhern LM, Masi AT, Shulman LE. Hashimoto's disease. A search for associated disorders in 170 clinically detected cases. *Lancet*. 1966;2(7462):508-11. DOI:10.1016/s0140-6736(66)92875-3
20. Hu Y, Wang H, Deng J. Adult-Onset Still's Disease Associated with Thyroid Dysfunction: Case Report and Review of the Literature. *Open Rheumatol J*. 2014;8:9-12. DOI:10.2174/1874312901408010009
21. Alhomaidah D, Alsagheir A, Al-Mayouf SM. Coexistence of endocrinopathies in children with rheumatic diseases. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2016;3(3):119-22. DOI:10.1016/j.ijpam.2016.04.002
22. Girón-Pillado M, Cruz-Bautista I, Saavedra-González V, et al. Autoimmune Thyroid Disease in Primary Sjögren's Syndrome: Real-life Screening Practice and Clinical Outcomes. *Curr Rheumatol Rev*. 2022;18(3):272-7. DOI:10.2174/1573397118666220127105546
23. Coll J, Anglada J, Tomas S, et al. High prevalence of subclinical Sjögren's syndrome features in patients with autoimmune thyroid disease. *J Rheumatol*. 1997;24(9):1719-24.
24. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunin JJ. Sjogren syndrome. A clinical, pathological and serological study of 62 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1965;44:187-231.
25. Gordon T, Isenberg D. The endocrinologic associations of the autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1987;17(1):58-70.
26. Hughes GR, Whaley K. Sjögren's syndrome. *Br Med J*. 1972;4(5839):533-6. DOI:10.1136/bmj.4.5839.533
27. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1980;23(11):1326-9. DOI:10.1002/art.1780231118
28. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum*. 1984;14(2):77-105. DOI:10.1016/0049-0172(84)90001-5
29. Pérez B, Kraus A, López G, et al. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med*. 1995;99(5):480-4. DOI:10.1016/s0002-9343(99)80223-x
30. Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, et al. Thyroid gland disorders in primary Sjögren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996;63(11):809-14.
31. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, et al. Autoimmune thyroiditis and primary Sjögren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(2):137-41.

32. Sun X, Lu L, Li Y, et al. Increased risk of thyroid disease in patients with Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2019;7:e6737. DOI:10.7717/peerj.6737
33. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003. DOI:10.1056/NEJMra0806188
34. Fallahi P, Ruffilli I, Giuggioli D, et al. Associations between Systemic Sclerosis and Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:266. DOI:10.3389/fendo.2017.00266
35. Yao Q, Song Z, Wang B, et al. Thyroid disorders in patients with systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):634-6. DOI:10.1016/j.autrev.2019.01.003
36. Lukjanowicz M, Bobrowska-Snarska D, Brzosko M. Współistnienie niedoczynności tarczycy i zapalenia wielomięśniowego lub skórno-mięśniowego. *Ann Acad Med Stetin*. 2006;52 Suppl. 2:49-55.
37. Yao HH, Li YH, Zhang XW, Li ZG. Clinical analysis and immunological characteristics of patients with dermatomyositis and thyroid dysfunction. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011;43(2):209-12.
38. Chen P, Xie J, Xiao R, et al. Clinical analysis for 108 cases of dermatomyositis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;44(10):1157-62. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180726
39. Barnes CG, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(12):1171-4. DOI:10.1093/rheumatology/38.12.1171
40. Cebeci F, Onsun N, Pekdemir A, et al. Thyroid autoimmunity and Behçet's disease: is there a significant association? *Scientific World Journal*. 2013;2013:956837. DOI:10.1155/2013/956837
41. Lin HP, Wu YH, Yu-Fong Chang J, et al. Gastric parietal cell and thyroid autoantibodies in patients with Behçet's disease. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(6):505-11. DOI:10.1016/j.jfma.2018.03.002
42. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. Increased incidence of autoimmune thyroid disorders in patients with psoriatic arthritis: a longitudinal follow-up study. *Immunol Res*. 2017;65(3):681-6. DOI:10.1007/s12026-017-8900-8
43. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Современная классификация системных васкулитов. *Терапевтический архив*. 2014;(5):94-8 [Beketova TV, Nasonov EL. Modern classification of systemic vasculitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;(5):94-8 (in Russian)].
44. Lionaki S, Hogan SL, Falk RJ, et al. Association between thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3508-15. DOI:10.1093/ndt/gfm493
45. Balavoine AS, Glinoe D, Dubucquoi S, Wémeau JL. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Small-Vessel Vasculitis Associated with Antithyroid Drug Therapy: How Significant Is the Clinical Problem? *Thyroid*. 2015;25(12):1273-81. DOI:10.1089/thy.2014.0603
46. Thomas RD, Croft DN. Thyrotoxicosis and giant-cell arteritis. *Br Med J*. 1974;2(5916):408-9. DOI:10.1136/bmj.2.5916.408
47. Wiseman P, Stewart K, Rai GS. Hypothyroidism in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *BMJ*. 1989;298(6674):647-8. DOI:10.1136/bmj.298.6674.647
48. Barrier JH, Abram M, Brisseau JM, et al. Autoimmune thyroid disease, thyroid antibodies and giant cell arteritis: the supposed correlation appears fortuitous. *J Rheumatol*. 1992;19(11):1733-4.
49. Juchet H, Labarthe MP, Ollier S, et al. Prevalence de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Horton et la pseudopolyarthrite rhizomélique. Etude contrôlée portant sur 104 cas. *Rev Rhum Ed Fr*. 1993;60(7-8):493-8.
50. Liozon E, Loustaud-Ratti V, Soria P, et al. Maladie de Horton: associations morbides chez 250 malades. *Presse Med*. 2004;33(19 Pt. 1):1304-12. DOI:10.1016/s0755-4982(04)98914-2
51. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol*. 1996;35(11):1161-8. DOI:10.1093/rheumatology/35.11.1161
52. Duhaut P, Bornet H, Pinède L, et al. Giant cell arteritis and thyroid dysfunction: multicentre case-control study. The Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. *BMJ*. 1999;318(7181):434-5. DOI:10.1136/bmj.318.7181.434
53. Dent RG, Edwards OM. Autoimmune thyroid disease and the polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1978;9(3):215-9. DOI:10.1111/j.1365-2265.1978.tb02202.x
54. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *QJM*. 2004;97(8):499-506. DOI:10.1093/qjmed/hch088

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2023

