

Аутоиммунные и йододефицитные заболевания щитовидной железы как «вершина айсберга» полиорганной патологии

Е.А. Трошина[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении аутоиммунных и йододефицитных заболеваний в контексте возможных ассоциаций с другими аутоиммунными и неаутоиммунными соматическими патологиями. Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) представлены в виде «сигнальной патологии», требующей внимания врачей, рассмотрены вопросы синдрома множественных аутоиммунных поражений, обязательным компонентом которых является заболевание ЩЖ, чаще всего аутоиммунное. Приводятся данные о возможной взаимосвязи аутоиммунных, йододефицитных и опухолевых заболеваний ЩЖ с точки зрения единых механизмов патогенеза и взаимовлияний. Сделаны акценты на клинические проявления тиреотоксикоза и гипотиреоза, их влияния на сердечно-сосудистую систему, связь с течением ревматических и прочих заболеваний. Показана важность персонализации диагностики патологии ЩЖ, обязательного исключения возможных ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, йододефицитные заболевания щитовидной железы, аутоиммунитет, аутоиммунный полигланулярный синдром, зоб

Для цитирования: Трошина Е.А. Аутоиммунные и йододефицитные заболевания щитовидной железы как «вершина айсберга» полиорганной патологии. Терапевтический архив. 2024;96(10):923–931. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202855

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

Autoimmune and iodine deficiency diseases of the thyroid gland as the "tip of the iceberg" of multiple organ pathology

Ekaterina A. Troshina[✉]

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Abstract

The article presents modern data on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of autoimmune and iodine deficiency diseases in the context of possible associations with other autoimmune and non-autoimmune somatic pathologies. Diseases of the thyroid gland (TG) are presented in the form of a "signal pathology" that requires the attention of doctors; the issues of the syndrome of multiple autoimmune lesions are considered, an obligatory component of which is a disease of the TG, most often autoimmune. Data are provided on the possible relationship between autoimmune, iodine deficiency and tumor diseases of the TG from the point of view of common mechanisms of pathogenesis and mutual influences. Emphasis is placed on the clinical manifestations of thyrotoxicosis and hypothyroidism, their effects on the cardiovascular system, and their connection with the course of rheumatic and other diseases. The importance of personalizing the diagnosis of TG pathology and the mandatory exclusion of possible associated diseases is shown.

Keywords: thyroid gland, autoimmune diseases of the thyroid gland, iodine deficiency diseases of the thyroid gland, autoimmunity, autoimmune polyglandular syndrome, goiter

For citation: Troshina EA. Autoimmune and iodine deficiency diseases of the thyroid gland as the "tip of the iceberg" of multiple organ pathology. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(10):923–931. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202855

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЗЩЖ и ЩЖ) среди эндокринных нарушений занимают 2-е место после сахарного диабета (СД). В России у 20–40% населения имеются ЗЩЖ, 80% из них связано с хроническим дефицитом йода в питании, большинство остальных можно отнести к аутоиммунным и опухолевым патологиям [1]. Для аутоиммунных заболеваний (АИЗ) характерно нарушение функции ЩЖ (тиреотоксикоз или гипотиреоз), йододефицитные заболевания (ЙДЗ) ЩЖ сопровождаются нарушением ее функции, как правило, нечасто и только на более поздних стадиях болезни.

АИЗ эндокринных органов, включая ЩЖ, могут сочетаться как друг с другом, так и со множеством других не-эндокринных аутоиммунных патологий (в первую очередь

ревматологических, гастроэнтерологических, офтальмологических), в том числе в рамках наследственных аутоиммунных полигланулярных синдромов (АПС), приводя к мультиорганной патологии, требующей ранней диагностики заболеваний-компонентов и персонализации терапии [2]. Патогенез аутоиммунных мультиорганных поражений изучен недостаточно, помимо генетических основ их формирования исследуется вклад собственно иммунной системы в развитие того или иного заболевания-компонента. Сегодня уже установлено, что Т- и В-клетки вносят вклад в патогенез всех типов АПС. Однако исследования по субпопуляциям лимфоцитов при всех подтипах АПС (включающих и неэндокринные системные мультиорганные поражения) противоречивы, что может быть связано с проведением анализа в разные фазы течения заболеваний-компонентов и ред-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института клинической эндокринологии. E-mail: troshina@inbox.ru

[✉]Ekaterina A. Troshina. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

кой возможностью проведения исследований в динамике. Для всех подтипов АПС характерно наличие дефекта в системе иммунологического выживания и появление «запрещенных» клонов Т-лимфоцитов, не поддающихся регулируемому воздействию нормальных регуляторных Т-клеток и способных взаимодействовать с В-лимфоцитами с образованием избыточного количества органоспецифических стимулирующих антител (АТ).

ИДЗ ЩЖ могут «маскировать» наличие опухолей разной степени дифференцировки. Так, узловые образования в ЩЖ достаточно часто являются поводом для проведения дополнительного расширенного обследования пациента, направленного на исключение рака ЩЖ (РЩЖ).

Аутоиммунные заболевания ЩЖ **Иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза**

АИЗ ЩЖ – опосредованные Т-клетками органоспецифические патологии, главной отличительной чертой патогенеза которых является потеря толерантности иммунной системы к антигенам (АГ) ЩЖ, они представлены болезнью Грейвса (БГ) и хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ и АИТ), это одни из наиболее распространенных АИЗ. Клинически АИЗ ЩЖ проявляются развитием синдромов тиреотоксикоза или гипотиреоза и характеризуются циркулирующими антииреотидными АТ и лимфоцитарной инфильтрацией ткани ЩЖ [3]. АИЗ ЩЖ встречаются почти у 10% женщин репродуктивного возраста и вызывают большой интерес у клиницистов из-за их потенциально негативного влияния на женскую фертильность и течение беременности. Повышенная распространенность АИЗ ЩЖ у женщин с бесплодием и (или) с преждевременной недостаточностью яичников и эндометриозом – весьма характерная ситуация. Взаимосвязь между АИЗ ЩЖ и повышенным риском потери беременности также хорошо изучена [4].

Распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом, пик заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет. В США гипотиреозом страдают примерно 4% женщин в возрасте 18–24 лет и 21% – старше 74 лет; соответствующие значения у мужчин составляют 3 и 16% [5]. Женщины имеют более высокий риск развития АИЗ ЩЖ (~ 4–10/1, женщины/мужчины), чем мужчины; частота гипотиреоза выше у больных с АИЗ ЩЖ в пожилом возрасте; в заболеваемости АИЗ ЩЖ присутствует географическая неоднородность; распространенность АИЗ ЩЖ варьирует в зависимости от расы и увеличивается с возрастом. Механизмы, лежащие в основе аутоиммунной атаки на ЩЖ, до сих пор полностью не известны, но эпидемиологические данные свидетельствуют о синергии генетической предрасположенности и триггеров окружающей среды [6].

АИЗ ЩЖ возникают из-за сложного взаимодействия между экологическими и генетическими факторами. Основные гены, отвечающие за предрасположенность к АИЗ ЩЖ, которые идентифицированы и охарактеризованы: локус гена *HLA-DR* (human leucocyte antigens – лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека, изотип DR), а также гены, не относящиеся к главному комплексу гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex), включая *CTLA-4* (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – ген цитотоксического фактора 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами), *CD40* (cluster of differentiation 40 – кластер дифференцировки 40), *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 – протеинтирозинфосфатаза нерецепторного типа 22), тиреоглобулина (ТГ) и гены рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) [7, 8].

В свою очередь, гены, не относящиеся к МНС, которые определяют предрасположенность к АИЗ ЩЖ, можно разделить на 2 группы: (1) иммунорегуляторные гены (например, *CD40*, *CTLA-4* и *PTPN22*); (2) тиреоспецифические гены – гены ТГ и рецептора ТТГ. Эти гены взаимодействуют с факторами окружающей среды, вероятно, посредством эпигенетических механизмов, вызывая заболевание [8, 9]. Факторами внешней среды, способствующими развитию АИЗ ЩЖ, являются избыток йода, дефицит селена, ряд лекарственных препаратов и инфекций, курение, стресс и др.

Важно отметить, что гены *HLA* класса II были первыми генами, протестированными при АИЗ ЩЖ. БГ ассоциирована с *HLA-DR3* у европеоидов, причем частота *DR3* у пациентов с БГ европеоидной расы составляет приблизительно 0–50%, а в общей популяции – примерно 15–30%. Показано, что среди европеоидов *HLA-DQA1*0501* также связан с БГ, но оказывается, что первичным аллелем восприимчивости при БГ все-таки является *HLA-DR3* (*HLA-DRB1*03*). Данные об аллелях *HLA* при ХАИТ менее однозначны, чем при БГ. Более ранние исследования показали связь гипертрофического варианта ХАИТ с *HLA-DR5*, а атрофического – с *DR3* у европеоидов. Однако более поздние исследования на европеоидах сообщили о слабой связи ХАИТ с *HLA-DR3* и *HLA-DR4* [8].

Так или иначе, но за последние 30 лет изучены механизмы, с помощью которых белки *HLA* класса II обеспечивают восприимчивость к аутоиммунитету. Показано, что Т-клетки распознают АГ и отвечают на него путем взаимодействия с комплексом между АГ-пептидом и молекулой *HLA* класса II (в основном DR и DQ). Различные аллели *HLA* класса II имеют разное сродство к пептидам, а пептиды, образующиеся в результате протеолиза аутоантигенов – ААГ (например, ТГ), распознаются рецепторами Т-клеток на клетках, избежавших толерантности. Таким образом, некоторые аллели *HLA-DR* могут позволять определенным ААГ-пептидам входить в антигенсвязывающую зону внутри молекулы *HLA*, распознаваться рецептором Т-клеток и обеспечивать развитие аутоиммунного ответа на этот АГ. Таким образом, изменения в связывании пептидов с *HLA-DR* играют важную роль в этиологии как БГ, так и ХАИТ [9, 10].

Гены, не относящиеся к МНС, участвуют в патогенезе АИЗ ЩЖ при помощи прочих механизмов. Так, *CTLA-4* является основным негативным регулятором активации Т-клеток. *CTLA-4* может играть роль в аутоиммунитете, кроме того полиморфизм, который снижает экспрессию/функцию *CTLA-4*, усилит активацию Т-клеток и потенциально приведет к аутоиммунитету.

CD40 рассматривается как основной ген предрасположенности к БГ. Он экспрессируется преимущественно на В-клетках и других антигенпрезентирующих клетках и играет фундаментальную роль в активации В-клеток, вызывая пролиферацию В-клеток, переключение класса иммуноглобулина (Ig), секрецию АТ. Передача сигнала *CD40* в тиреоцитах может привести к секреции цитокинов (например, интерлейкина-6 и активации резидентных Т-клеток в щитовидной железе. *CD40* является основной молекулой, стимулирующей антигенпрезентирующие клетки и В-клетки, и может также играть роль в развитии других АИЗ. Например, показано, что С-аллель *CD40* тесно связан с высокими уровнями IgE при бронхиальной астме.

Лимфоидная тирозинфосфатаза, кодируемая геном *PTPN22*, подобно *CTLA-4*, является мощным ингибитором активации Т-клеток. Обнаружено, что замена триптофана/аргинина в кодоне 620 (R620W) *PTPN22* связана с АИЗ ЩЖ, включая как БГ, так и ХАИТ, а также с другими АИЗ.

Ген ТГ кодирует ТГ, который представляет собой гомодимерный белок массой 660 кДа и служит предшественником и хранилищем гормонов ЩЖ. ТГ – одна из основных мишеней иммунного ответа при АИЗ ЩЖ, и все их фенотипы характеризуются выработкой АТ к нему.

Очевидно, что и прочие гены способствуют генетической предрасположенности к АИЗ ЩЖ, их различным фенотипам, тяжести заболевания и, возможно, реакции на терапию.

Один из наиболее интригующих факторов окружающей среды, вызывающих АИЗ ЩЖ, – инфекция. Действительно, есть доказательства того, что инфекционные агенты могут вызывать АИЗ ЩЖ, в том числе обуславливать сезонность и географическую изменчивость БГ. В патогенез АИЗ ЩЖ вовлечено несколько инфекционных агентов, включая *Yersinia enterocolitica*, вирус Коксаки В, ретровирусы, *Helicobacter pylori*. Однако в настоящее время самая сильная связь АИТ с инфекционным агентом наблюдается с вирусом гепатита С [9].

Каковы же механизмы, с помощью которых инфекционные агенты могут вызвать АИТ? Существует две основные теории индукции аутоиммунитета инфекционными агентами:

- 1) теория молекулярной мимикрии, которая предполагает, что сходство последовательностей между вирусными белками и собственными белками может индуцировать перекрестный иммунный ответ на ААТ;
- 2) теория активации «свидетеля» предполагает, что вирусная инфекция определенной ткани может вызвать местное воспаление (например, за счет высвобождения цитокинов), что приводит к активации аутореактивных Т-клеток, которые находились в состоянии покоя или подавлялись периферическими регуляторными механизмами.

Вторая теория представляется более очевидной.

Что касается прочих патогенетических механизмов, следует отметить и существование многочисленных цитокиновых сетей, которые вовлекают клетки ЩЖ в цепь нарастающих провоспалительных эффектов, таких как экспрессия компонентов воспаления, а целый ряд различных дефектов в Т-регуляторных клетках может лежать в основе потери аутоотолерантности к ААТ ЩЖ [6, 10].

Как уже отмечено ранее, и БГ, и ХАИТ иммунологически характеризуются патологической инфильтрацией ткани ЩЖ Т- и В-клетками, реагирующими на тиреоидные АГ, биохимически – продукцией аутоантител (ААТ) к щитовидной железе, а клинически – развитием гипертиреоза при БГ и гипотиреоза при ХАИТ. При БГ определяется наличие стимулирующих АТ к рецептору ТТГ, которые патогномоничны для данного заболевания. Повышение АТ к тиреопероксидазе (ТПО) практически всегда выявляется у лиц как с ХАИТ, так и с БГ.

Наличие АТ к ТПО – показатель агрессии иммунной системы по отношению к собственному организму. Обычно их появление является первым сдвигом в ходе развивающегося АИЗ ЩЖ. В отличие от других ААТ к ТПО являются комплементфиксирующими, и они непосредственно участвуют в комплементзависимой цитотоксичности, вызывающей усиление органоспецифической аутоагрессии. Большая часть АТ к ТПО относится к классу IgG1 и несколько в меньшей степени – к IgG4. АТ этих подклассов могут участвовать в активации каскада комплемента и обладают цитотоксическим действием. АТ IgG2 и IgG3 в сыворотке крови присутствуют в незначительном количестве. Высокая частота встречаемости ААТ к ТПО наблю-

дается нередко при нетиреоидных заболеваниях: СД (25%), пернициозной анемии (52%), аутоиммунном гастрите (13%) и первичном билиарном циррозе (29%). Это указывает на полиорганный характер АИЗ и демонстрирует значимость ААТ к ТПО при различных АИЗ. Важно, что АТ могут быть выявлены в крови пациентов за несколько лет до появления ранних специфических симптомов заболевания [11, 12].

Важно отметить тот факт, что некоторые АИЗ, включая АИЗ ЩЖ, имеют определенную косегрегацию. Четко показана связь генетически предсказанной функции ЩЖ с АИЗ, такими как целиакия, синдром Шегрена, аутоиммунный гастрит, СД 1-го типа (СД 1) и ревматоидный артрит (РА). При этом варианты *PSORS1C1* (psoriasis susceptibility 1 candidate 1) и *HLA-DQA1* связаны с высоким уровнем ТТГ, а именно эти гены вовлечены в патогенез одного или нескольких других АИЗ [7]. Генетические вариации в различных хорошо известных генах, связанных с аутоиммунностью (*HLA-C*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *SH2B3* – *SH2B* adaptor protein 3, *STAT4* – signal transducer and activator of transcription 4) также сопряжены с вариациями уровней ТТГ. Все это ставит вопросы о том, являются ли популяционные референсные диапазоны ТТГ действительно репрезентативными для всех без исключения людей или каждый человек имеет уникальную заданную «точку нормы», расположенную в пределах этих широких популяционных референсных диапазонов [10, 11], а также всегда ли АИЗ ЩЖ представляет собой самую раннюю патологию в каскаде последующих событий, ведущих к последовательному развитию целого ряда АИЗ у одного и того же человека. Действительно АИЗ ЩЖ можно и нужно рассматривать в контексте «сигнальной патологии» полиорганных поражений, что важно с клинической точки зрения с учетом широкой распространенности заболеваний, в основе которых лежит поломка в иммунной системе [13].

Как уже сказано, высокие титры антитиреоидных АТ практически всегда указывают на наличие АИЗ ЩЖ, причем у пациентов с АИЗ ЩЖ также могут обнаруживаться АТ и к другим органоспецифическим АГ, что не является отражением антигенной перекрестной реактивности, а может свидетельствовать о наследовании 1 и более генов предрасположенности к заболеванию, расположенных в непосредственной близости друг к другу на хромосоме 6.

АИЗ ЩЖ в составе синдрома множественных аутоиммунных поражений

АИЗ ЩЖ могут ассоциироваться и с другими неэндокринными АИЗ, формируя так называемый синдром множественных аутоиммунных поражений (СМАИП), а также входить в состав АПС, в первую очередь АПС 2 и 3-го типа (АПС 3). АПС 2-го типа (распространенность 1 случай на 20 тыс. населения) манифестирует во взрослом возрасте и характеризуется развитием 2 и более основных аутоиммунных эндокринопатий: первичной надпочечниковой недостаточности, СД 1, АИЗ ЩЖ в сочетании с другими АИЗ. АПС 3 (аутоиммунные тиреопатии в сочетании с другими АИЗ, исключая недостаточность надпочечников и/или гипопаратиреоз) имеет намного большую распространенность, достигающую 150 случаев на 100 тыс. населения, из-за латентных форм течения заболевания [14–16]. Латентная форма АПС подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклинический вариант представляет собой наличие одного АИЗ в сочетании с 1 и более серологическими маркерами других основных составляющих АПС, а также субклиническим нарушением функции 2-го органа-мишени. Потенци-

альная форма включает наличие 1 АИЗ с аутоиммунными маркерами поражения других органов-мишеней, но без нарушения их функции. Исходя из этого у пациентов с 1 АИЗ (как правило, это ХАИТ или БГ) является важным выявление факторов риска развития других патологий – компонентов АПС, так как их манифестация может протекать в более тяжелой форме, чем при изолированном варианте заболевания и увеличивать тем самым риск осложнений [17]. Определение латентных форм АПС осуществляется по наличию ААТ к органам-мишеням и по исследованию их остаточной функции [18].

Пациенты с АИЗ ЩЖ требуют более тщательного обследования и на предмет патологии желудка, B_{12} - и железододефицитной анемии. Достаточно информативными неинвазивными инструментами скрининга в связи с этим являются уровни гастрина и/или пепсиногена в сыворотке крови, а также АТ к *H. pylori*.

На стадии выявления циркулирующих ААТ уже возможны нарушения функции практически всех органов-мишеней. Систематическое обследование на предмет остаточной функции органа-мишени путем проведения нагрузочных тестов позволяет выделить потенциальную и субклиническую формы заболевания. Раннее выявление и начало лечения компонентов СМАИП в некоторых случаях является ключевым, позволяя избежать тяжелых осложнений, и способствует улучшению качества и продолжительности жизни [2, 17].

В целом естественное течение любого АИЗ, в том числе БГ и ХАИТ, характеризуется прогрессированием от латентной и субклинической стадий к клинической. При верификации какого-то одного АИЗ существует высокая вероятность последовательной манифестации других аутоиммунных патологий. При этом каждый 4-й пациент с ХАИТ в течение жизни заболевает аутоиммунными нетиреоидными патологиями, а среди лиц с нетиреоидными аутоиммунными болезнями почти в 50% случаев выявляется АИЗ ЩЖ.

При скрининговых обследованиях внешне здорового населения 10–13% женщин и 2–3% мужчин имеют положительный результат на ААТ к ЩЖ. Приблизительно 1/3 женщин и 1/4 мужчин с клиническим, субклиническим или потенциальным вариантом АИЗ ЩЖ предрасположены к развитию другого АИЗ [19]. Однако развитию развернутой клинической картины заболевания-компонента, в том числе входящего в состав СМАИП/АПС 3, обычно предшествует продолжительная фаза скрытых аутоиммунных изменений на клеточном уровне [2, 16, 17]. СМАИП/АПС 3 представляет собой комбинацию АИЗ ЩЖ (БГ, ХАИТ и др.) – *обязательный компонент* – с одним или несколькими аутоиммунными эндокринными и неэндокринными заболеваниями и подразделяется на подтипы в зависимости от пораженных органов. Так, в подтип 3А входят лимфоцитарный гипопаритет, СД 1, болезнь Хирата, синдром преждевременного истощения яичников; подтип 3В представлен хроническим атрофическим гастритом, пернициозной анемией, целиакией, аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника; подтип 3С включает витилиго, алопецию, миастению, синдром мышечной скованности, рассеянный склероз, а в подтип 3Д входят системная красная волчанка (СКВ) или дискоидная красная волчанка, РА, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шегрена, идиопатическая воспалительная миопатия, системная склеродермия, болезнь Стилла, спондилоартриты, рецидивирующий полихондрит, болезнь Бехчета, антифосфолипидный синдром, системный васкулит [2, 19, 20].

АИЗ ЩЖ сегодня рассматриваются и в контексте патологий, ассоциированных с IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD), которые представляют собой также потенциально полиорганные заболевания. IgG4-RD – это фиброзно-воспалительное состояние, характеризующееся тенденцией к образованию опухолевых поражений, повышенным уровнем IgG4 в сыворотке, обильной инфильтрацией IgG4-позитивных плазматических клеток и лимфоцитов с фиброзом и чувствительностью к стероидам. Поджелудочная железа была первым органом, в котором идентифицирован IgG4-RD, но в настоящее время заболевание описано практически во всех системах органов, включая желчевыводящие пути, слюнные железы, слезные железы, почки, легкие, лимфатические узлы и брюшинное пространство. В одних случаях клинические проявления обнаруживают в 1 органе, тогда как в других наблюдается влияние на 2 и более органов одновременно или метакронно. Клинические симптомы IgG4-RD зависят от локализации поражения. Однако распространенность, распределение и корреляция каждого IgG4-RD неизвестны [21].

Заболевание IgG4-RD выявляется по комплексным или органоспецифичным диагностическим критериям. На настоящий момент органоспецифические критерии установлены для нескольких органов, но не для ЩЖ, хотя 3ЩЖ, связанные с IgG4, могут включать не только тиреоидит Риделя, но и ХАИТ и БГ. Диагностические критерии IgG4-ассоциированных АИЗ ЩЖ могут быть следующими:

I. Увеличение ЩЖ.

II. Гипоэхогенные поражения ЩЖ по данным ультразвукового исследования.

III. Повышенные уровни IgG4 в сыворотке.

IV. Гистопатологические данные при поражении ЩЖ.

V. Вовлечение других органов.

«Окончательный» диагноз IgG4-ассоциированных АИЗ ЩЖ ставится при выполнении I, II, III и IV, тогда как «вероятный» диагноз IgG4-ассоциированных АИЗ ЩЖ – при выполнении I, II и IV или V. Пациенты, соответствующие критериям I, II и III, считаются с «возможными» IgG4-ассоциированными АИЗ ЩЖ. Полагают, что предложенные диагностические критерии способствуют более точной диагностике IgG4-ассоциированных АИЗ ЩЖ. Более того, они могут привести к лучшему пониманию их патогенеза, возможной связи со СМАИП и клинических последствий [22].

Клинические аспекты АИЗ ЩЖ

Клинические проявления собственно АИЗ ЩЖ заключаются в том, что БГ характеризуется тиреотоксикозом, диффузным поражением ЩЖ, приводящем, как правило, к увеличению ее объема, и чаще всего сочетается с эндокринной офтальмопатией и/или претибальной микседемой и/или акропатией. ХАИТ характеризуется либо гипертрофией ЩЖ (тиреоидит Хашимото), либо ее атрофией и имеет в течении несколько фаз, включая тиреотоксическую, но исходом заболевания всегда является стойкий гипотиреоз, клиническая картина которого варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов.

Известно, что в патогенезе гипертрофической формы АИТ в большей степени задействованы Th1 – Т-хелперы 1 (клеточный иммунитет), а в патогенезе его атрофической формы – Th2 (гуморальный иммунитет). Отмечено также, что при АИТ в ткани ЩЖ увеличивается экспрессия Th1-цитокинов – интерферона γ и интерлейкина-2, что также коррелирует с локальными воспалительными реакциями [23]. При ультразвуковой диагностике ХАИТ можно выявить как диффузные изменения экзогенности и

структуры ЩЖ, так и локальные очаги воспаления, нередко имитирующие «узлы».

Основное лечение ХАИТ заключается в компенсации первичного гипотиреоза, стандарт которого – заместительная терапия гормонами ЩЖ. Что касается тиреотоксикоза, он при ХАИТ не имеет развернутой клинической картины, однако у некоторых пациентов могут наблюдаться учащенное сердцебиение, сложности с концентрацией внимания, беспокойство, непереносимость жары и др. Обычно транзиторный тиреотоксикоз при ХАИТ продолжается не более 4–6 мес и не требует тиреостатической терапии. При декомпенсированном тиреотоксикозе, чаще всего возникающем по причине БГ, характерны полиорганные нарушения, но наиболее важным органом-мишенью является сердце. Тиреотоксикоз может приводить к тахикардии, наджелудочковым аритмиям, ухудшению течения стенокардии, застойной сердечной недостаточности, а также обострению ранее существовавших заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС).

Изменения, развивающиеся в ССС под воздействием тиреоидных гормонов, могут быть следствием как прямого их связывания с рецепторами кардиомиоцитов, так и опосредованного влияния через активацию симпатической нервной системы или через изменение периферического кровообращения, влияющего на пред- и постнагрузку сердца. Тиреоидные гормоны оказывают прямой положительный инотропный эффект на сердце, но помимо этого они оказывают и не прямое влияние на сердце через автономную нервную систему, меняя количество ряда адренергических рецепторов на поверхности клетки [8, 24, 25]. Стойкая компенсация тиреотоксикоза при БГ позволяет избежать развития серьезных, а иногда и необратимых осложнений со стороны ССС. В контексте обсуждения ЩЖ в качестве «сигнальных» нужно сказать и о том, что АИЗ ЩЖ могут иметь определенную генетическую обусловленную связь с патологией ССС, что подтверждается тем фактом, что не только гипер- или гипотиреоз, но даже небольшие сдвиги в функции ЩЖ в пределах референсного диапазона нормальных значений ТТГ и тиреоидных гормонов могут быть связаны с клиническими последствиями, включая повышенный риск ишемической болезни сердца (ИБС), мерцательной аритмии, инсульта, СД 2, деменции, депрессии и даже смерти.

Генетическая связь сердечно-сосудистых заболеваний с повышенными концентрациями свободного трийодтиронина (Т3) свидетельствует о повышенном риске сердечных аритмий, в частности мерцательной аритмии и трепетания предсердий, тогда как генетическая предрасположенность к высоким уровням ТТГ связана с более высоким риском коронарного атеросклероза, стенокардии, ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) [8, 24].

ССС в принципе является одной из основных систем органов-мишеней, на которые действуют гормоны ЩЖ. Биологический эффект на ССС оказывает активный гормон Т3, 80% которого образуется в результате периферической конверсии прогормона тироксина (Т4). Т3 играет важную роль в регуляции частоты сердечных сокращений, сократимости сердца и периферического сопротивления артерий. Гормоны ЩЖ влияют на сердце тремя способами:

- 1) путем прямого воздействия на гены в кардиомиоцитах, что приводит к регуляции экспрессии генов-мишеней;
- 2) за счет внеядерных негеномных воздействий на ионные каналы в клеточной мембране кардиомиоцитов;
- 3) через влияние Т3 и Т4 на периферическое кровообращение, которое определяет сердечно-сосудистую гемодинамику, сердечное наполнение и систолическую сократительную способность миокарда.

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов на кардиомиоциты и сосуды включают активацию мембранных ионных натриевых, калиевых и кальциевых каналов, воздействие на митохондрии и участие в сигнальных путях кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов.

Нарушение метаболизма гормонов ЩЖ приводит к различным формам заболеваний сердца: уровень Т3 отрицательно коррелирует с распространенностью ИБС; гипотиреоз может ускорить процесс атеросклероза и увеличить риск сердечно-сосудистых событий. Влияние тиреоидных гормонов на частоту сердечных сокращений проявляется при гипертиреозе тахикардией и повышением риска фибрилляции предсердий, а при гипотиреозе – брадикардией и снижением сократительной способности миокарда. Синдром низкого Т3 увеличивает смертность пациентов с острым ИМ. Типичными признаками этого синдрома являются снижение уровня Т3 в крови и низкий или нормальный уровень Т4 при нормальном или незначительно пониженном уровне ТТГ. Патогенез этого состояния на первых этапах развития критического состояния пациента может быть связан с реакциями острой фазы как на системное поражение [24, 25]. У пациентов в критическом состоянии заметно нарушается метаболизм гормонов ЩЖ в печени, что объясняет повышенный уровень циркулирующего реверсивного Т3 и снижение уровней активных Т3 и Т4 в плазме крови даже при нормальном или слегка пониженном уровне ТТГ. Клинические проявления синдрома могут варьироваться в зависимости от степени поражения периферических тканей, а также продолжительности и тяжести заболевания. Снижение циркулирующих уровней гормонов ЩЖ положительно коррелирует с тяжестью прогноза. Низкое значение Т3 является надежным предиктором смертности у пациентов с ИМ или сердечной недостаточностью [25].

Нужно отметить, что гормоны ЩЖ могут регулировать уровень липидов в крови, а затем влиять на возникновение и прогрессирование ИБС. Промотор гена рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) содержит элемент, чувствительный к гормонам ЩЖ, свободный Т3 может стимулировать его и вызывать увеличение экспрессии рецепторов ЛПНП, тем самым увеличивая клиренс ЛПНП. Гипотиреоз может повышать уровни общего холестерина и ЛПНП, ускорять развитие атеросклероза и прогрессирование ИБС. Уровни свободного Т3 в сыворотке обратно коррелируют с атеросклерозом сонных артерий, низкий уровень свободного Т3 в сыворотке является важным фактором, определяющим атеросклероз сонных артерий.

Помимо дислипидемии гипотиреоз может также приводить к эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции, нарушению фибринолиза, гипергомоцистеинемии, системному воспалению и аномалиям тромбоцитов. Низкий уровень гормонов ЩЖ меняет структуру артериальных мышц и вызывает утолщение сосудистой стенки. Эти изменения не зависят от гиперхолестеринемии и возникают достаточно быстро после формирования гипотиреоза.

В целом гипотиреоз имеет значительно худший прогноз как в отношении общей смертности, так и сердечной смерти по сравнению с эутиреозом и даже гипертиреозом.

Схожая картина наблюдается при сочетании АИЗ ЩЖ с ревматическими патологиями. Как правило, гипотиреоз привносит наихудшие влияния на течение этих заболеваний. У пациентов с АИЗ ЩЖ описаны различные ревматологические симптомы, которые являются следствием нарушений функции ЩЖ. При этом гипотиреоз чаще ассоциируется с жалобами, связанными с опорно-двигательным аппаратом. Пациенты с гипотиреозом могут страдать

от артралгии, миалгии, миопатии, феномена Рейно, синдрома сухого глаза, синдрома запястного канала или синдрома, подобного ревматической полимиалгии. Однако поскольку АИЗ ЩЖ тесно связаны с другими органоспецифическими или системными АИЗ, сочетания АИЗ ЩЖ с истинными ревматическими патологиями позволили выделить один из подтипов АПС – СМАИП/АПС подтипа 3D [2, 26]. Так, при БГ и ХАИТ в течение жизни ревматическое и неревматическое АИЗ может развиваться в 10–50%. Среди лиц с АИЗ ЩЖ частота РА составляет 3%, ревматической полимиалгии – 1,4%, синдрома Шегрена – 0,9%, СКВ – 0,8% [27–29]. Следует отметить, что, например, у пациентов с РА гипотиреоз в исходе ХАИТ способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома и может быть сопоставлен с повышенной активностью заболевания, а у беременных пациенток с СКВ более часто развиваются АИЗ ЩЖ и послеродовой тиреодит, а при наличии исходной патологии ЩЖ – увеличивается частота преждевременных родов [30, 31].

Опухоли ЩЖ как «сигнальное заболевание»

Основной целью лечения сочетанных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных мультиорганных патологий является достижение стойкой клинической и иммунологической ремиссии с учетом их коморбидности. Сегодня остро стоит задача по разработке и внедрению в практику диагностических тестов, результатом проведения которых станет выбор терапевтической стратегии при мультиорганных и системных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных заболеваниях-компонентах. Необходимы дополнительные чувствительные и специфичные маркеры, которые позволили бы с большей вероятностью прогнозировать клиническое течение заболеваний, определять стадию манифестации заболеваний-компонентов в течение жизни человека, прогнозировать успешность заместительной терапии и оценивать риск развития рецидивов.

Не менее важным все это представляется и для РЩЖ, поскольку в ряде случаев опухоль также может стать поводом поиска прочих заболеваний у одного и того же пациента. Заболеваемость РЩЖ в различных странах мира составляет от 0,5 до 10 новых случаев на 100 тыс. человек в год, что делает его весьма распространенным заболеванием.

Высокодифференцированный РЩЖ может входить в состав целого ряда генетических синдромов, таких как семейный полипоз толстого кишечника (полипы толстой кишки, РЩЖ); синдром Гарднера (полипы тонкой и толстой кишки, остеомы, фибромы, липомы, папиллярный РЩЖ – ПРЩЖ); синдром Туркота (полипы толстой кишки, опухоли головного мозга, ПРЩЖ); синдром Коудена (множественные гамартомы, опухоли молочной железы, фолликулярный РЩЖ); комплекс Карни (пигментные пятна, миксомы, шванномы, нодулярная гиперплазия надпочечников, гиперкортизолизм, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли яичек, иногда – фолликулярный РЩЖ); синдром (аденомы парашитовидных желез, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли поджелудочной железы, иногда – фолликулярный РЩЖ).

Медулярный РЩЖ (МРЩЖ) – редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из парафолликулярных С-клеток ЩЖ, является обязательным компонентом синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа, а определение уровня кальцитонина – ключевым в его диагностике. Эта опухоль составляет 3–4% неоплазий ЩЖ, данный вид рака может возникать спорадически или передаваться по наследству. Наследственный МРЩЖ возникает

как часть синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В или семейного МРЩЖ. Зародышевые мутации протоонкогена *RET* вызывают наследственные формы рака, тогда как соматические мутации могут присутствовать при спорадических формах заболевания. Ген *RET* кодирует рецепторную тирозинкиназу, участвующую в активации внутриклеточных сигнальных путей, ведущих к пролиферации, росту, дифференцировке, миграции и выживанию клеток.

Кальцитонин, основной секреторный продукт С-клеток, – специфический и высокочувствительный биомаркер МРЩЖ. Уровень кальцитонина необходимо оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений. При повышенном уровне кальцитонина показано проведение стимуляционного теста с глюконатом кальция. Это важный дифференциально-диагностический инструмент, поскольку вираж кальцитонина (стимуляция >3–4 раз) говорит о тиреоидном происхождении гиперкальцитонинемии, позволяет заподозрить МРЩЖ с высокой долей вероятности и направить пациента на тонкоигольную пункционную биопсию, дополненную методикой смыва на кальцитонин из разных зон (узловая и неузловая) ЩЖ, для дальнейшей дифференциальной диагностики МРЩЖ и гиперплазии С-клеток с гиперпродукцией кальцитонина.

Наличие у пациента любого типа РЩЖ – весомый повод исключать сочетанные с ним заболевания, тем более что и для высокодифференцированного ПРЩЖ, и для АИЗ ЩЖ характерна сильная лимфоцитарная инфильтрация тиреоидной ткани. Считается, что дендритные клетки (ДК) играют центральную роль как в развитии АИЗ ЩЖ, так неопластических ЗЩЖ [32, 33]. Увеличение количества ДК в инфильтратах ЩЖ регистрируется при всех основных АИЗ ЩЖ, причем выявляются как зрелые ДК, локализованные в соединительной ткани, так и незрелые ДК, группирующиеся вокруг фолликулов ЩЖ. Установлено, что у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями показатели концентрации субпопуляций ДК в периферической крови значительно ниже, чем у здоровых людей, а сами ДК характеризуются повышенной выработкой интерферона α в условиях *in vitro* под воздействием стимуляции. Считается, что молекулы, вызывающие хроническое воспаление, могут играть первостепенную роль в индуцировании и развитии опухолей, следовательно, не исключено, что ДК участвуют в развитии РЩЖ. При папиллярном раке ДК характеризуются четким распределением в опухоли: незрелые клетки, как правило, локализуются внутри опухоли, тогда как зрелые – вокруг нее. При ПРЩЖ ДК могут участвовать в процессе «ускользания» опухоли от иммунного ответа, следовательно, они определенно вовлечены в патогенез тиреоидного рака.

Хроническая лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ значительно чаще регистрируется у пациентов с ПРЩЖ, чем у лиц, имеющих, например, узловой коллоидный зоб, обусловленный хроническим дефицитом йода в питании.

Поскольку ПРЩЖ и ХАИТ могут протекать одновременно, выдвинуто предположение о том, что неоплазия может индуцироваться аутоиммунным воспалением и пациенты с длительным анамнезом ХАИТ входят в группу высокого риска развития рака. Эта гипотеза подтверждена рядом наблюдений, свидетельствующих о том, что повышенная концентрация провоспалительных цитокинов со свойствами факторов роста характерна для ХАИТ. Поскольку инфильтрация иммунными клетками при РЩЖ ассоциируется с более благоприятным прогнозом, можно предполагать, что все-таки существует определенный противоопухолевый иммунный ответ. Это может под-

тверждаться также наблюдением: в периферической крови пациентов с РЩЖ обнаруживается, как правило, двойная концентрация АТ к ТГ и ТПО-Аб по сравнению с общей популяцией [34–36].

Своевременная диагностика РЩЖ нередко затрудняется широким распространением в популяции ЙДЗ ЩЖ, в том числе узлового или многоузлового зоба.

Йододефицитные заболевания ЩЖ

ЙДЗ – это все нарушения здоровья, развитие которых связано с хроническим дефицитом йода в питании и полностью предотвратимые при его устранении. Так, 80% ЗЩЖ вызваны хроническим дефицитом йода, почти 1/3 из них – это узловой зоб. В России наблюдается тенденция к росту заболеваемости узловым и многоузловым зобом и тиреотоксикозом у людей старше 50 лет, что сопряжено с формированием функциональной автономии узловых образований с течением времени, которая и является причиной тиреотоксикоза и последующих кардинальных нарушений [37, 38].

Основной пусковой механизм развития зоба в условиях хронического дефицита йода – снижение концентрации йода в ткани ЩЖ. В настоящее время доказано, что йод является не только структурным компонентом тиреоидных гормонов, но и мощным регулятором роста и пролиферации тиреоцитов. Снижение интратиреоидной концентрации йода сопровождается усиленной продукцией факторов роста, активацией ангиогенеза, повышением чувствительности тиреоцитов к ТТГ. Следствием этих процессов становятся гипертрофия и гиперплазия тиреоцитов, т.е. формирование зоба, сначала диффузного, а потом узлового. Основной особенностью многоузлового зоба является морфологическая и функциональная гетерогенность ткани ЩЖ, сопряженная с повышенным риском образования соматических мутаций, в том числе возникают и активирующие мутации рецептора ТТГ, приводящие к автономной функции тиреоцитов. При условии сохраняющегося дефицита йода число автономно функционирующих тиреоцитов увеличивается. Важно помнить, что длительно существующий узловой зоб может стать причиной сердечных аритмий, и необходимо контролировать функцию ЩЖ у таких пациентов на регулярной основе, определяя уровень ТТГ.

Еще одна клиническая и социальная проблема, ассоциированная с дефицитом йода в питании, требующая внимания, – задержка психического развития различной тяжести. Так, в регионах с легкой и средней тяжестью дефицита йода наиболее характерны пограничная задержка психического развития в виде синдрома дефицита внимания без гиперактивности (невнимательный тип) на фоне неспецифической тревожно-депрессивной симптоматики с астеническим компонентом. Когнитивные нарушения свойственны синдрому дефицита внимания, вызванному дефицитом йода, они проявляются в виде снижения способности концентрации внимания и нарушения запоминания [39]. В российских исследованиях подтверждается неблагоприятное влияние последствий врожденного и транзиторного гипотиреоза на последующее нервно-психическое и речевое развитие детей [37]. С возрастом относительный вклад йодного дефицита в формирование таких сложно организованных психических функций, как мышление, оперативно-мыслительная деятельность, память, несколько снижается, но остается значимым для функций внимания, восприятия и мелкой моторики. Повышение или снижение уровня гормонов ЩЖ может проявляться неврологическими и/или психиатрическими симптомами,

нарушения функции ЩЖ часто встречаются у пациентов с депрессивными жалобами. Считается, что обследование пациентов с депрессией на предмет дисфункции ЩЖ и лечение основной дисфункции ЩЖ будут способствовать регрессу психиатрических симптомов [39].

В подростковый период даже легкий йодный дефицит может приводить к росту хронических заболеваний, особенно болезней лор-органов, снижению физического развития (низкая длина тела), нарушению полового здоровья (маточные кровотечения пубертатного периода), физической работоспособности (снижение мышечной силы и выносливости), развитию вегетативного дисбаланса и снижению функции внимания [40].

В условиях некорректируемого йододефицита увеличивается доля девочек-подростков с дисгармоничным физическим развитием до 39%, нарушениями процессов полового созревания – до 47%. Отсутствие йодной профилактики в регионе проживания сопровождается увеличением до 38% числа девочек с задержкой полового развития, смещением возраста менархе на более поздний срок, ростом до 34% тяжелых нарушений менструальной функции. Таким образом, ЙДЗ оказывают негативное влияние на течение пубертатного периода, приводя к нарушениям когнитивных функций, физического и полового созревания подростков, следовательно, создают серьезную угрозу репродуктивному здоровью детей и подростков, т.е. репродуктивному потенциалу нации. У женщин детородного возраста, проживающих в йододефицитных регионах, на первый план выступает нарушение функции репродуктивной системы, что является причиной частого бесплодия или спонтанных аборт. Описана прямая связь йодного дефицита с повышением риска развития гастроэнтерологической, нефрологической, сочетанной соматической патологии с высокой вероятностью формирования хронического течения заболеваний [40].

Результаты многих исследований подтвердили коморбидность ЙДЗ и АИЗ ЩЖ у людей, проживающих в условиях некомпенсированного дефицита йода. К настоящему времени накоплено значительное количество убедительных доказательств, указывающих на мультифакторную природу АИЗ ЩЖ и ЙДЗ. Возможна и генетическая предрасположенность к развитию и совместному появлению данных патологий, более того, наличие достаточного уровня йода в организме играет важную роль в регуляции иммунной системы и процессов, связанных с образованием и функционированием АТ [41]. Йод может оказывать положительное влияние на уровень воспаления благодаря антиоксидантным свойствам, защищая клетки от повреждения свободными радикалами, возникающими в результате воспалительных процессов, а также регулировать выработку цитокинов, включая воспалительные цитокины, восстанавливая тем самым баланс иммунного ответа, в том числе у генетически-предрасположенных к развитию АИЗ ЩЖ лиц [37].

Дефицит йода – основной фактор, способствующий формированию и прогрессированию ЗЩЖ и их осложнениям. Для решения вопроса ликвидации йодного дефицита необходим целый комплекс мер, направленных на обеспечение потребления йодированной соли населением и использование ее в пищевой промышленности. Принятие федерального закона, предусматривающего обязательное йодирование соли для пищевых нужд, включая соль для розничной торговли и пищевой промышленности, является неременным условием для успеха профилактики и устранения ЙДЗ в России [42, 43].

Заключение

ЗЩЖ находятся в центре внимания врачей многих специальностей как в силу своей распространенности, так и по причине множества полиорганных поражений, связанных с нарушениями тиреоидной функции или структуры. Вследствие этого ЗЩЖ не могут и не должны рассматриваться только в качестве некой «местной патологии», а подходы к их диагностике и лечению должны быть комплексными и базироваться на принципах персонализированной медицины. Главное, о чем должен помнить клиницист, – это то, что любое ЗЩЖ у пациента с высокой долей вероятности может оказаться так называемой вершиной айсберга или «сигнальной патологией» – ориентиром для углубленного поиска прочих проблем со здоровьем. Современные инновационные технологии диагностики и лечения в полной мере позволяют оказать доступную и эффективную помощь при любых мультиорганных поражениях, ассоциированных с патологией ЩЖ.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список сокращений

ААГ – аутоантиген
ААТ – аутоантитело
АГ – антиген
АИЗ – аутоиммунное заболевание
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АПС – аутоиммунный полигландулярный синдром
АТ – антитело
БГ – болезнь Грейвса
ДК – дендритные клетки
ЗЩЖ – заболевание щитовидной железы
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЙДЗ – йододефицитное заболевание
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МРЩЖ – медулярный рак щитовидной железы
ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы
РА – ревматоидный артрит
РЩЖ – рак щитовидной железы
СД – сахарный диабет
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
СКВ – системная красная волчанка
СМАИП – синдром множественных аутоиммунных поражений

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках проекта, реализуемого по гранту РФФ №22-15-00135 «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта» (<https://rscf.ru/project/22-15-00135>).

Funding source. The article was prepared within the project implemented under the Russian Science Foundation (RSF) grant No. 22-15-00135 "Scientific rationale, development and implementation of new technologies for the diagnosis of concurrent iodine deficiency and autoimmune diseases of the thyroid gland, including using artificial intelligence" (<https://rscf.ru/project/22-15-00135>).

ССС – сердечно-сосудистая система
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
ТГ – тиреоглобулин
ТПО – тиреопероксидаза
ТТГ – тиреотропный гормон
ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит
ЩЖ – щитовидная железа
CD40 (cluster of differentiation 40) – кластер дифференцировки 40
CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) – ген цитотоксического фактора 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами
HLA (human leucocyte antigens) – лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека
Ig – иммуноглобулин
IgG4-RD (IgG4-related disease) – иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание
MHC (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости
PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) – протеин-тирозинфосфатаза нерепепторного типа 22
Th (T-helper) – Т-хелперы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Персонализированная эндокринология в клинических примерах. Под ред. И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Personalizirovannaya endokrinologiya v klinicheskikh primerakh. Pod red. II Dedova. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- 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
- Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):231-9. DOI:10.1016/j.jaut.2009.02.007
- Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1049665. DOI:10.3389/fendo.2022.1049665
- Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: Where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl. 2):47-58. DOI:10.1007/s12325-019-01080-8
- Dos Santos Valsecchi VA, Betoni FR, Ward LS, et al. Clinical and molecular impact of concurrent thyroid autoimmune disease and thyroid cancer: From the bench to bedside. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(1):5-17. DOI:10.1007/s11154-023-09846-w
- Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: The etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):190-7. DOI:10.1007/s12016-010-8245-8
- Sterenberg RBTM, Steinbrenner I, Li Y, et al. Multi-trait analysis characterizes the genetics of thyroid function and identifies causal associations with clinical implications. *Nat Commun.* 2024;15(1):888. DOI:10.1038/s41467-024-44701-9
- Lee HJ, Stefan-Lifshitz M, Li CW, Tomer Y. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(2):101661. DOI:10.1016/j.beem.2022.101661
- Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А., Юкина М.Ю. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых. Под ред. И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA, Iukina Mlu. Autoimmunnyi poliglanduliarnyi sindrom vzroslykh. Pod red. II Dedova, EA Troshinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Лабораторная диагностика. Под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю. Островского. М.: Медиздат, 2018 [Laboratornaya diagnostika. Pod red. EA Kondrashevoi, AYu Ostrovskogo. Moscow: Medizdat, 2018 (in Russian)].
- 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. Трошина Е.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит – «сигнальное заболевание» в составе мультиорганного аутоиммунного синдрома. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(4):4-10 [Troshina EA. Chronic autoimmune thyroiditis is a "signal disease" in the multiorgan autoimmune syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):4-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13361
14. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed*. 2003;74(1):9-33. PMID:12817789
15. Kahaly JG. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11-20. DOI:10.1530/EJE-09-0044
16. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23(3):327-64. DOI:10.1210/edrv.23.3.0466
17. Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полиглан- дулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клини- ческие 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
18. Savvateeva EN, Yukina MY, Nuralieva NF, et al. Multiplex autoantibody detection in patients with autoimmune polyglandular syndromes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5502. DOI:10.3390/ijms22115502
19. Betterle C, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Autoimmune polyendocrine syndromes (APS) or multiple autoimmune syndromes (MAS). In: Colao A, Jaffrain-Rea ML, Beckers A. (eds). *Polyendocrine Disorders and Endocrine Neoplastic Syndromes*. Endocrinology. Springer, Cham., 2019. DOI:10.1007/978-3-319-73082-0_1-1
20. Ларина А.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Семейные формы ауто- иммунного полиглангулярного синдрома 2-го типа: клиниче- ский случай. *Доктор.Ру*. 2019;10(165):63-5 [Larina AA, Troshina EA, Yukina MYu. A clinical case of type 2 familial polyglandular autoimmune syndrome. *Doctor.Ru*. 2019;10(165):63-5 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-165-10-63-65
21. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Organ correlation in IgG4-related diseases. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):743-8. DOI:10.3346/jkms.2015.30.6.743
22. Takeshima K, Li Y, Kakudo K, et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J*. 2021;68(1):1-6. DOI:10.1507/endocrj.EJ20-0557
23. Tywanek E, Michalak A, Świrski J, Zwolak A. Autoimmunity, new potential biomarkers and the thyroid gland – The perspective of Hashimoto's thyroiditis and its treatment. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4703. DOI:10.3390/ijms25094703
24. Эндокринология и системные заболевания. Под ред. П. Портинка- сы, Г. Фрюбек, Х.М. Натхо; пер. с англ. под ред. Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Endokrinologiiia i sistemnye zabolevaniia. Pod red. P Portinkasy, G Friubek, KhM Natkho; per. s angl. pod red. EA Troshinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)].
25. Bai MF, Gao CY, Yang CK, et al. Effects of thyroid dysfunction on the severity of coronary artery lesions and its prognosis. *J Cardiol*. 2014;64(6):496-500. DOI:10.1016/j.jcc.2014.03.009
26. Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Трошина Е.А. Аутоиммунный полиэндо- кринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2023;95(10):881-7 [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):881-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.10.202484
27. 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
28. 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
29. Gordon T, Isenberg D. The endocrinologic associations of the autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1987;17(1):58-70. DOI:10.1016/0049-0172(87)90016-3
30. 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
31. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-41. DOI:10.1056/NEJMr1713301
32. Nagayama Y. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer – The pathogenic connection: A 2018 update. *Horm Metab Res*. 2018;50(12):922-31. DOI:10.1055/a-0648-4593
33. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, et al. Immune and inflammatory cells in thyroid cancer microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4413. DOI:10.3390/ijms20184413
34. Bergdorf K, Ferguson DC, Mehrad M, et al. Papillary thyroid carcinoma behavior: Clues in the tumor microenvironment. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(6):601-14. DOI:10.1530/ERC-19-0074
35. Kim M, Kim TH, Shin DY, et al.; Korean Thyroid Cancer Study Group (KTCGS). Tertiary care experience of Sorafenib in the treatment of progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: A Korean multicenter study. *Thyroid*. 2018;28(3):340-8. DOI:10.1089/thy.2017.0356 [Correction to: *Thyroid*. 2018;28(5):686. DOI:10.1089/thy.2017.0356.correx].
36. Na KJ, Choi H. Immune landscape of papillary thyroid cancer and immunotherapeutic implications. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(5):523-31. DOI:10.1530/ERC-17-0532
37. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Конти-Принт, 2012 [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. Iododeficiency diseases in the Russian Federation: time for decision making. Under the editorship of I.I. Dedova, G.A. Mel'nikhenko. Moscow: Konti-Print, 2012 (in Russian)].
38. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Рос- сийской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокри- нологии*. 2021;67(2):10-9 [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12433
39. Yilmaz D, Baykan O, Baykan H. The frequency of thyroid dysfunction in patients with a diagnosis of depressive disorder. *Niger J Clin Pract*. 2023;26(10):1575-8. DOI:10.4103/njcp.njcp_72_23
40. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Суплотова Л.А., и др. Дефицит йода и ассоциированные с ним заболевания. Под общ. ред. Г.А. Мель- ниченко, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Troshina EA, Platonova NM, Suplotova LA, et al. Defitsit ioda i assotsiirovannye s nim zabolevaniia. Pod obshch. red. GA Mel'nikhenko, EA Troshinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
41. Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*. 2023;12(6):918. DOI:10.3390/cells12060918
42. Дедов И.И., Платонова Н.М., Трошина Е.А., и др. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(3):16-20 [Dedov II, Platonova NM, Troshina EA, et al. Prevention of iodine deficiency diseases: regional target programs are in focus. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13119
43. Герасимов Г.А. Программа устранения ИДЗ в России нуждается в за- конодательной поддержке. *Финансы, право, менеджмент*. 2004;9:30-2 [Gerasimov GA. The program for the elimination of IDZ in Russia needs legislative support. *Finance, Law, Management*. 2004;9:30-2 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2024



OMNIDOCTOR.RU