

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (обзор литературы)

Глазанова Т.В., Бубнова Л.Н., * Мазуров В.И.

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии,

* Санкт-Петербургская Медицинская Академия последипломного образования.

Резюме. В обзоре литературы приводятся данные о роли иммунологических и иммуногенетических факторов в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы – диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунные заболевания, иммунитет, иммуногенетика.

Glazanova T.V., Bubnova L.N., Mazurov V.I.

AUTOIMMUNE DISEASES OF THE THYROID GLAND: THE ROLE OF IMMUNOLOGIC AND IMMUNOGENETIC FACTORS (REVIEW).

Abstract. The review concerns the role of immunologic and immunogenetic factors in pathogenesis of autoimmune diseases of the thyroid gland – Graves' disease and Hashimoto thyroiditis. (*Med.Immunol.*, 2000, vol.2, N 3, pp 257-270)

Введение

Среди прочих аутоиммунных заболеваний поражения щитовидной железы (ЩЖ) занимают существенное место. Наиболее распространенными среди них являются аутоиммунный тиреоидит (АИТ), известный в зарубежной литературе как тиреоидит Хашимото, а также диффузный токсический зоб (ДТЗ), иначе называемый болезнью Грейвса или базедовой болезнью. Механизмы аутоиммунных заболеваний ЩЖ до сих пор окончательно не выяснены, хотя со времени первого описания АИТ прошло около 100 лет, а ДТЗ был известен на протяжении многих веков. Происхождение различных форм АИТ остается неясным. Большинство исследователей патогенеза АИТ и ДТЗ фокусируют внимание на иммунных нарушениях, которые могут вести к аутоиммунному ответу.

Заболевания щитовидной железы часто развиваются у пациентов, генетически предрасположенных к аутоиммунным проявлениям. На фоне бактериальных, вирусных инфекций, формируются

аутореактивные клетки, распознающие эпитопы микроорганизмов и собственных тканей, которые являются абсолютно гомологичными. Это происходит в результате биологической мимикрии, которая ведет к нарушению толерантности к собственным антигенам и появлению аутореактивных Т-клонов. Несколько клонов Т-клеток, распознающих собственный антиген, являются основой формирования аутоиммунного процесса на начальных этапах. В последующем число Т-клеточных клонов увеличивается за счет пролиферации в лимфоузлах и затем, попадая в периферическую кровь, они мигрируют в ЩЖ. Т-лимфоциты, инфильтрирующие ЩЖ, взаимодействуют с дендритными клетками, тиреоцитами, В-клетками и экстрацеллюлярным матриксом, что ведет к пролиферации Т-клеток, продукции цитокинов и аутоантител. Перечисленные межклеточные контакты также регулируются провоспалительными медиаторами и молекулами адгезии. При завершении начального иммунного ответа развивается вторичный его этап, носящий сложный характер и включающий реагирование инфильтрирующих Т-клеток с многочисленными тканеспецифическими и -неспецифическими антигенами. Эти реакции приводят к повторному возрастанию иммунологической активности и повышенной продукции аутоантител [34].

Адрес для переписки:

193024, С.-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.
РосНИИ ГИТ, лаборатория иммуногематологии,
Глазановой Т.В.
E-mail: glaz@atrium.cor.neva.ru

События, развивающиеся в ЩЖ в процессе формирования аутоиммунной реакции, являются следствием взаимодействия инфильтрирующих ЩЖ лимфоцитов, несущих весь набор присущих им антигенов, и клеток самой ЩЖ – тиреоцитов (фолликулярных клеток), которые, как стало очевидно в последнее время, при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (АИЗЩ) обладают свойствами aberrantly экспрессировать множество иммунологически активных молекул, включая молекулы HLA I и II класса, молекулы адгезии, рецепторы цитокинов. В результате эти клетки способны взаимодействовать с “классическими” клетками иммунной системы, сами оказывая повреждающее действие на ткань ЩЖ и способствуя дальнейшему развитию аутоиммунных процессов.

Приведены данные по изучению влияния на ткань щитовидной железы антитиреоидных препаратов в норме и при патологических состояниях [11]. Оказалось, что эти препараты не влияют на индуцированную экспрессию антигенов HLA и ТРО как на нормальных тиреоцитах, так и на клетках больных аутоиммунным тиреоидитом. Авторы делают заключение, что, если антитиреоидные препараты не нарушают презентацию антигена (первичную ступень иммунного процесса), то, возможно, они могут влиять на реактивность иммунокомпетентных клеток и тиреоцитов.

Как известно уже в течение многих лет, стрессорные реакции тесно связаны с развитием аутоиммунных заболеваний, и, в частности, АИТ. Механизмы этой ассоциации до конца не известны, однако ясно, что эпизоды стресса индуцируют глубокие изменения в иммунной системе. Так, была показана связь между экспрессией протеинов стресса и развитием АИТ [114].

Роль антигенной мимикрии

Согласно последним данным, существует доказательство совпадения развития АИЗЩ с субклиническим персистированием инфекции, вызываемой *Yersinia Enterocolitica* (YE), что проявляется гуморальными и клеточными иммунными реакциями против YE на начальных стадиях развития АИЗЩ. Гуморальные и клеточные перекрестные реакции YE и антигенов ЩЖ направлены исключительно против конформационных эпитопов антигенов на мембране YE. Внешний мембранный домен рецептора к тиреотропному гормону (ТТГ) имеет конформационную гомологию с антигенами YE [108]. Исследованиями Н. Zhang [115] удалось идентифицировать два низкомолекулярных (5,5 и 8 кДа) оболочечных белка YE, которые перекрестно реагировали с внеклеточным доменом ТТГ-рецептора и обладали митогенной активностью по отношению к В-клеткам, индуцируя, кроме того, продукцию ими IL-6, а также IgG и IgM.

Были проведены сравнительные исследования по изучению способности пяти структурно перекрывающихся синтетических пептидов, представляющих два региона тиреотропин-связывающих сайтов ТТГ-рецептора (пептиды 12-30, 24-44, 308-328, 324-344 и 339-364), стимулировать пролиферацию лимфоцитов периферической крови больных ДТЗ, АИТ, подострым тиреоидитом и ревматоидным артритом [82]. Авторам удалось установить, что при ДТЗ ряд пептидов (а именно -12-30, 24-44, 308-328, 324-344) стимулировал пролиферацию периферических лимфоцитов, тогда как пептид 339-364 не проявлял стимулирующей активности. При других формах патологии ЩЖ, а также у здоровых лиц стимуляции пролиферативной активности клеток не наблюдалось ни для одного из изученных препаратов. Полученные данные показали, что пролиферация лимфоцитов под действием синтетических пептидов, гомологичных ТТГ-рецептору, характерна только для больных ДТЗ, и что регионы ТТГ-рецептора, участвующие в связывании с ТТГ, также являются мишенями для аутоиммунного распознавания Т-клетками при данной патологии.

А. Saboori [81] показано, что аутоантитела, сходные по структуре с антителами к тиреоглобулину, часто обнаруживаются и в сыворотке здоровых людей, однако, аутоантитела больных АИЗЩ распознают такие эпитопы тиреоглобулина, которые не распознаются антителами, полученными от здоровых лиц.

Роль генетических факторов

Система HLA. Во всех процессах инициации и поддержания аутоиммунной агрессии непосредственное участие принимают HLA молекулы, преимущественно II класса. Это позволяет считать гены HLA комплекса молекулярно-генетической основой нарушения ауто толерантности и развития аутоиммунной патологии щитовидной железы. Логично предположить, что именно молекулы HLA II класса, выполняющие регуляторную функцию в иммунном ответе, играют главную роль в ассоциации генов HLA с заболеванием. Действительно, экспериментальные исследования, проведенные с моноклональными антителами к антигенам HLA II класса, являются убедительным подтверждением роли этих антигенов в развитии аутоиммунных заболеваний. Моноклональные антитела к антигенам HLA-DR человека подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов, наблюдаемую при контакте их с клетками нормальной аутологичной ЩЖ, предварительно обработанными лектином ФГА, то есть имеющими на поверхности антигены HLA II класса, или с тиреоцитами больных аутоиммунными заболеваниями ЩЖ [28]. Выявление у больных ДТЗ значительного повышения частоты встречаемости антигена HLA-DR3 (RR