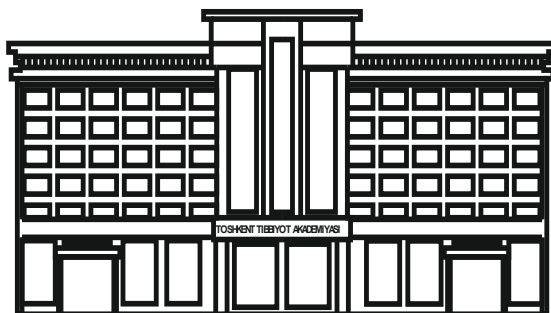


*2011 yildan "Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi"
nomi bilan chiqa boshlagan*

O'ZBEKISTON TIBBIYOT AXBOROTNOMASI



МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Toshkent



*Медицинский вестник
Узбекистана 5/2026*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. Ш.А. Боймұрадов

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

проф. Жае Вук Чои (Корея)

акад. Каримов Ш.И.

проф. Татьяна Силина (Украина)

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Людмила Зуева (Россия)

проф. Метин Онерчи (Турция)

проф. Ми Юн (Корея)

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

доц. Рахматуллин А.Р. (Россия)

проф. Саломова Ф.И.

проф. Саша Трескач (Германия)

проф. Шайхова Г.И.

проф. Эргашев У.Ю. (Ташкент)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Д.м.н. Абдуллаева Р.М.

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Хамдамов Б.З. (Бухара)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Маматкулов Б.М. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе

*редакционно-издательского отдела Ташкентской
медицинской академии*

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

*Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском
управлении печати и информации*

Регистрационное свидетельство 02-00128

*Журнал внесен в список, утвержденный приказом №
201/3 от 30 декабря 2013года*

реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии

с прилагаемыми правилами, просим направлять

по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,

Главный учебный корпус ТМА,

4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

*Отпечатано на ризографе редакционно-издательского
отдела ТМА.*

100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Рахимбердиева З.А., Урунбаева Д.А., Матюсупова С.Г.

AUTOIMMUNE THYROIDITIS: CURRENT CONCEPTS AND CLINICAL PERSPECTIVES

Rahimberdieva Z.A., Urunbayeva D.A., Matyusupova S.G.

AUTOIMMUN TIREOIDIT: ZAMONAVIY QARASHLAR VA KLINIK YONDASHUVLAR

Rahimberdieva Z.A., Urunbayeva D.A., Matyusupova S.G.

Ташкентский государственный медицинский университет

Autoimmun tireoidit eng keng tarqalgan autoimmun kasalliklardan biridir. Qalqonsimon bez to'qimalariga xos autoantikorlarning mavjudligi bilan tavsiflangan autoimmun tireoidit eng keng tarqalgan autoimmun kasalliklardan biridir. Aniq sabablar to'liq tushunilmagan bo'lsa-da, autoimmun tireoidit genetik omillar, tashqi muhit va epigenetik mexanizmlarning kombinatsiyasi bilan bog'liq. Hashimoto tireoiditi ko'pincha katta follikulyar hujayralar va oksifil yoki Askanasi hujayralarining paydo bo'lishi bilan birga keladi. Autoimmun tireoiditning klinik ko'rinishida bezning shikastlanishi natijasida kelib chiqadigan tizimli alomatlar ustunlik qiladi, bu esa birlamchi gipotireozga olib keladi. Hashimoto tireoiditining tashxisi klinik belgilarga, qalqonsimon bez antigenlariga (tiroid peroksidaza va tiroglobulin) zardob antitelolari uchun ijobiy testlarga, shuningdek, sitologik tahlil paytida infiltratsiyani aniqlashga asoslangan. Terapiyaning asosiy yondashuvi - bu gipotireozni almashtirish terapiyasi orqali kompensatsiya qilishdir. Hashimoto tiroiditi va potentsial xavfli o'sma o'rtasidagi bog'liqlik, immunologik va gormonal patogen mexanizmlarni o'z ichiga olgan holda taklif qilingan, ammo aniq bog'liqlik bahsli bo'lib qolmoqda va keyingi istiqbolli tadqiqotlarni talab qiladi.

Kalit so'zlar: autoimmun tireoidit, Xashimoto tireoiditi, qalqonsimon bez, gipotireoz, tireoperoksidazaga autoantitanachalar, tireoglobulina autoantitanachalar.

Autoimmune thyroiditis (AIT) is one of the most common autoimmune disorders. AIT, characterized by the presence of specific autoantibodies to thyroid tissue, is one of the most common autoimmune disorders. Although the exact causes are not fully understood, AIT is associated with a combination of genetic factors, the external environment, and epigenetic mechanisms. Hashimoto's thyroiditis is often accompanied by the appearance of large follicular cells and oxyphil, or Askanasi, cells. The clinical picture of AIT is dominated by systemic symptoms caused by damage to the gland, leading to primary hypothyroidism. Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis is based on clinical signs, positive tests for serum antibodies to thyroid antigens (thyroid peroxidase and thyroglobulin), as well as the detection of infiltration during cytological analysis. The main approach to therapy is compensation of hypothyroidism through replacement therapy. A link between Hashimoto's thyroiditis and potential malignancy has been suggested, involving immunological and hormonal pathogenic mechanisms, although the exact relationship remains controversial and requires further prospective studies.

Key words: autoimmune thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, thyroid gland, hypothyroidism, anti-thyroid peroxidase antibodies, anti-thyroglobulin antibodies.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ), известный также как хронический лимфоцитарный тиреоидит или аутоиммунный тиреоидит, представляет собой аутоиммунную патологию щитовидной железы, для которой характерны рост объема щитовидной железы, инфильтрация паренхимы лимфоцитами и присутствие антител, направленных против антигенов щитовидной железы. АИТ, вместе с болезнью Грейвса (БГ), относится к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы, распространенность в последние годы которых заметно увеличилась [2,24,25]. На сегодняшний день АИТ является ведущей причиной развития гипотиреоза [15,25]; помимо этого, у больных АИТ повышен риск сердечно-сосудистых нарушений и онкологических образований [6,7].

АИТ впервые был охарактеризован японским медиком Хакару Хашимото в 1912 г. Он выявил, что ткань щитовидной железы пронизана лимфоцитами при увеличенном размере железы, обозначив это состояние как «лимфоматозный зоб». Лимфоматозный зоб Хашимото не признавался самостоятельной клинической формой до 1931 г., пока Graham A не представил его как независимую патологию [22]. В 1956 г. Rose NR и Witebsky E показали [39], что введение кроликам экстрактов щитовидной железы от других кроликов (или тех же) приводило к гистологическим изменениям ткани щитовидной железы, аналогичным тиреоидиту Хашимото, с обнаружением антител к тиреоглобулину в сыворотке крови. В том же году I.M.

Roitt и соавт. [38], выделив антитела к тиреоглобулину из сыворотки пациентов с гипотиреозом, отметили, что у таких больных возможна иммунная реакция на тиреоглобулин, при этом к заключению, что зоб Хашимото нужно считать аутоиммунным заболеванием щитовидной железы [3,17,37].

Целью исследования является обобщение современных данных о патогенезе, особенностях клинического течения, современных диагностических подходах и методах лечения аутоиммунного тиреоидита (тиреоидита Хашимото), а также анализ роли иммунологических и генетических факторов риска, влияющих на предрасположенность к заболеванию и прогрессирование первичного гипотиреоза. Были проанализированы наиболее актуальные отечественные и зарубежные источники, содержащие информацию о механизмах развития, критериях диагностики и стратегиях терапии данной патологии [19,23,26].

Эпидемиология. Заболеваемость значительно выросла в течение последних трех десятилетий [14]. В наше время АИТ относится к числу самых частых патологий щитовидной железы, с показателем заболеваемости от 0,3 до 1,5 случаев на 1000 населения [17]. Более 10% женщин дают положительный результат на антитела, при этом примерно 2% демонстрируют клинические признаки [31]; у мужчин эта распространенность составляет одну десятую от указанной [1]. У лиц белой расы частота выше, чем

у представителей черной расы, тогда как среди жителей тихоокеанских островов АИТ встречается редко. Распространенность растет с возрастом, особенно у лиц с другой аутоиммунной патологией, такой как миастения гравис, системная склеродермия и иные заболевания соединительной ткани, синдром Шегрена, пернициозная анемия, аутоиммунные поражения печени и целиакия. Такая полиаутоиммунность, вероятно, возникает из-за взаимодействия иммунных нарушений, гормональных факторов, генетики и внешней среды. Реже АИТ сочетается с другими аутоиммунными эндокринными нарушениями, образуя аутоиммунные полиэндокринные синдромы (АПС): тип 1 (АИТ с болезнью Аддисона, гипопаратиреозом, хроническим кандидозом кожи и слизистых), тип 2 (АИТ с болезнью Аддисона и сахарным диабетом 1-го типа) или синдром IPЕХ (АИТ с неонатальным сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунной энтеропатией и экземой). АПС ассоциированы с конкретным генетическим профилем, включая мутации гена аутоиммунного регулятора (AIRE) для АПС 1-го типа или патогенные варианты Х-сцепленного фактора FOXP3 для синдрома IPЕХ [11,15].

Наследственная предрасположенность. Большое значение в механизмах развития АИТ имеет генетическая склонность [34]. Многие исследования указывают на наличие генетической предрасположенности к АИТ. АИТ более часто диагностируется в странах Латинской Америки и реже – в Африке и Азии [1].

Семейные формы болезни составляют 20-30% от всех случаев АИТ (ОР=16,9). У монозиготных близнецов риск возникновения АИТ достигает 29-55%, у дизиготных – 0-7%. У половины сиблингов пациентов с АИТ в сыворотке крови выявляются положительные титры антител к тканям щитовидной железы [15]. Можно сделать вывод, что повышенная конкордантность у монозиготных близнецов свидетельствует о большей наследуемости и уязвимости их по сравнению с дизиготными [19].

В настоящее время подчеркивается роль как главного комплекса гистосовместимости (Jacobson, Ansari, 2018), так и генов за его пределами в качестве основы для предрасположенности к аутоиммунной патологии. В исследованиях ассоциаций по всему геному (GWAS) установлена связь между прогрессированием АИТ, высоким уровнем антител к тканям щитовидной железы и определенными генами, в основном регулирующими работу Т-лимфоцитов: IL-2RA, человеческий лейкоцитарный антиген (HLA), PTPN22 и CTLA4, FCRL3, ген рецептора тиреотропного гормона (TSH-R). Кроме того, выявлена корреляция с геном, участвующим в формировании щитовидной железы через связывание элементов ответа с тиреоглобулином и тиреопероксидазой – FOXE1; а также с генами, экспрессируемыми на CD4+ и CD8+Т-лимфоцитах – GDCG4p14 и RNASET2, и в процессе созревания В-лимфоцитов – BACH2 [4,10-12].

Иммунологические аспекты. Поскольку гипотиреоз представляет собой аутоиммунную патологию,

отличающуюся наличием аутоантител, специфичных к тиреоидным структурам, ключевым механизмом его развития служит воспалительная инфильтрация с участием Т- и В-лимфоцитов [9]. Логично считать, что на фоне генетической уязвимости и влияния внешних факторов нарушения в системе врожденного иммунного контроля приводят к формированию антител против антигенов щитовидной железы, которые могут провоцировать как цитотоксическое поражение клеток органа, так и расстройства иммунного баланса, вызывая клеточные и гуморальные реакции с последующим разрушением эпителия щитовидной железы, что в итоге приводит к болезни [19].

Клеточный иммунитет. Некоторые аутореактивные Т-лимфоциты избегают регуляторного иммунного надзора и проникают в периферические ткани, что способствует аутоиммунному процессу, при котором активация Т-клеток происходит под влиянием периферических антигенов, костимулирующих сигналов или специфических цитокинов, приводя к дифференцировке различных субпопуляций Т-клеток [10]. Th-клетки и регуляторные Т-клетки (Treg) выступают ключевыми элементами в аутоиммунном ответе [12]. Treg и Th-клетки служат основными контролерами воспаления и имеют большое значение в поддержании иммунной толерантности [10]. CD4 является главным поверхностным маркером для Th, при этом субпопуляции Т-хелперов 1 (Th1), Т-хелперов 2 (Th2), Т-хелперов 17 (Th17) и фолликулярных Т-хелперов тесно ассоциированы с прогрессией НТ [14]. Th17 клетки способны продуцировать ИЛ-17, который стимулирует клеточную инфильтрацию и повреждение тканей [35]. Treg в основном включают CD4+, CD25+ и FOXP3, где первые два – маркеры иммунных клеток, а FOXP3 – аутоантиген, все они играют важную роль в иммунных процессах [29]. Нарушение ацетилования FOXP3, регулируемое SIRT1, приводит к активации Treg, поэтому модуляция SIRT1 может быть подходом к терапии гипотиреоза [28].

Дефектная иммуносупрессия со стороны Treg также способствует развитию гипотиреоза [29]. В Treg выявлены следующие патогенные механизмы: (1) экспрессия CD25 и FOXP3 на Treg подавляет иммунные реакции за счет выработки факторов, таких как TGF-β и IL-10 [43]; (2) новые исследования демонстрируют изменения в активности Treg по сравнению с здоровыми индивидами или пациентами с синдромом Дауна, что подтверждает вклад altered количества или функции Treg в прогрессию гипотиреоза [28]; (3) уменьшенная чувствительность CD4-клеток усиливает ингибирующий эффект TGF-β [35]; (4) путь PD-1/PD-L1 является значимым иммунным путем, который активируется на ранних стадиях гипотиреоза и, как показано, участвует в его патогенезе [27]. (5) FAS – молекула апоптоза, чья экспрессия повышается у пациентов с гипотиреозом, указывая на роль апоптоза в патогенезе [3]. Установлено, что провоспалительные цитокины опосредуют апоптоз в фолликулярных клетках щитовидной железы, усили-

вая окислительный стресс [11]; (6) Т-фолликулярные хелперные клетки (Tfh) – это специфическая подгруппа CD4+ клеток, которые имеют ключевую роль в иммунном ответе, содействуя В-клеткам в продукции специфических антител [23]

Гуморальный иммунитет. Антитела к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) обнаруживаются почти у всех лиц с гипотиреозом [22]. Антитела к ТПО (АТ-ТПО) выступают в роли предиктора гипотиреоза, а пациенты с высоким уровнем сывороточных АТ-ТПО имеют повышенную вероятность развития гипотиреоза [48]. АТ-ТПО способны индуцировать два типа цитотоксичности (антителозависимую и комплементзависимую). На самом деле, подобная цитотоксичность повреждает ткань щитовидной железы, что приводит к гибели ее клеток и возникновению гипотиреоза [28]. Экзосомы являются новым маркером диагностики с физиологическими свойствами, включая презентацию антигенов и активацию воспалительных процессов [22]. Экзосомы вовлечены в механизмы развития аутоиммунных патологий [25]. У больных гипотиреозом экзосомы переносят ТПО и ТГ, доставляя комплекс МНС-II ТРО/Tg к дендритным клеткам (ДК) [23,48,49].

NF-κB сигнальный путь [28], который принимает участие в патогенезе гипотиреоза. Установлено, что в щитовидной железе пациентов с гипотиреозом происходит инфильтрация IgG4-положительными клетками, вызывающая атрофию фолликулов органа и фиброз [25]. Количество IgG4-положительных кле-

ток растет, что ускоряет прогрессирование гипотиреоза. Следовательно, IgG4-положительные клетки также участвуют в формировании гипотиреоза [36]. Натрий-йодидный симпортер (NIS) обеспечивает захват йода щитовидной железой, а антитела к NIS выявляются у незначительной доли пациентов с гипотиреозом; такие антитела подавляют внешний перенос йода, вызывая тем самым гипотиреоз [12]. Изменения в балансе между TSAb и TBAb приводят к трансформациям в гипотиреозе [37,44].

Анализ ключевых механизмов, задействованных в прогрессии аутоиммунной патологии щитовидной железы. Антигенпрезентирующие клетки (АПК) в паренхиме щитовидной железы и в периферической крови способны выявлять аутоантигены и представлять их Т-лимфоцитам (при ослабленной аутоиммунной толерантности), что провоцирует дифференциацию специфических Th-клеток в зависимости от выработки определенных цитокинов. Повышенная активность Th1 опосредует цитотоксичность и инфильтрацию (преимущественно за счет ИЛ-12 и IFN-γ). Повышенная активность Th2 (в основном через ИЛ-4) вызовет усиленную продукцию аутоантител. Повышенная активность Th17 (через ИЛ-17) приведет к усиленной дифференцировке патогенных Th17-клеток и дальнейшему воспалению. Ослабленная активность Treg нарушает иммуносупрессивное влияние на другие Т-эффекторные клетки (рис.1)[43,54].

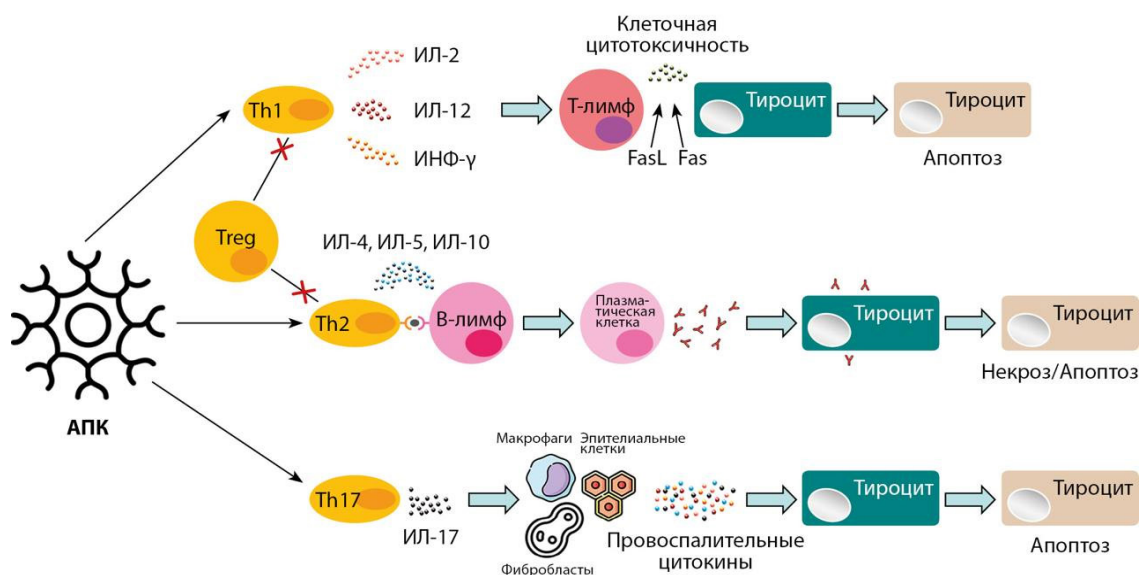


Рис. 1. Механизмы разрушения ткани ЩЖ при АИТ (адапт. *Europ Thyroid J* 11, 1; 10.1530/ETJ-21-0024).

Факторы окружающей среды. Окружающая среда влияет на развитие аутоиммунного тиреоидита. Недостаток микробных агентов связан с ростом частоты аутоиммунных заболеваний. У женщин, рожденных летом, риск заболевания выше на 2%. Курение и употребление алкоголя по-разному влияют на защиту от АИТ. Повысить частоту болезни может стресс [2,7,13,35].

Микроэлементы

Йод необходим для работы щитовидной железы и синтеза гормонов Т3 и Т4. Избыток йода может

повысить риск аутоиммунных заболеваний, вызывая иммунные реакции, апоптоз и окислительный стресс, а также подавляя Treg-клетки, что нарушает толерантность иммунитета [21,27].

Селен – важный микроэлемент для иммунитета и щитовидной железы, которая хранит его в больших количествах. Селенопротеины участвуют в защите клеток от стресса и воспаления. Добавки селена стимулируют иммунитет и могут снижать аутоиммунные процессы. Его дефицит связан с гипотиреозом [35].

Железо важно для синтеза гормонов щитовидной железы через активизацию тиреопероксидазы. Гипотиреоз влияет на пищеварение и всасывание железа, что ухудшает производство гормонов. Аутоиммунный гастрит, связанный с гипотиреозом, снижает усвоение железа [20,21,24].

Цинк участвует в регуляции тиреоидных гормонов и синтезе гипоталамических гормонов. Его дефицит меняет метаболизм тиреоидных гормонов и структуру железы, снижая уровни свободных Т3 и Т4. Недостаток цинка и нарушения щитовидной железы взаимосвязаны [27].

Витамин D играет ключевую иммуномодулирующую роль при аутоиммунном тиреоидите, так как его рецепторы (VDR) экспрессируются на всех основных клетках иммунной системы, включая Т-лимфоциты и макрофаги. Особое значение имеет способность макрофагов и дендритных клеток самостоятельно синтезировать активную форму витамина D, что обеспечивает локальную регуляцию иммунного ответа под воздействием цитокинов. Изменение уровня рецепторов в процессе созревания иммунокомпетентных клеток определяет их чувствительность к витамину D, позволяя ему тонко настраивать защитные реакции организма. В контексте аутоиммунного тиреоидита дефицит витамина D рассматривается как фактор, влияющий на патологические изменения иммунологических маркеров щитовидной железы. Таким образом, поддержание адекватного уровня витамина D необходимо для коррекции иммунных нарушений у данной группы пациентов [31,41].

Естественное течение тиреоидита Хашимото и его симптоматика. Естественное развитие гипотиреоза при тиреоидите Хашимото начинается с генетической предрасположенности, влияния факторов окружающей среды, выявления антител к ТПО у эутиреоидных лиц и переходит в субклиническую и клиническую фазы [17,18,29]. У некоторых пациентов на ранней стадии с сильным разрушением щитовидной железы возможен хашитоксикоз из-за выброса готовых гормонов из поврежденных фолликулов в кровь. Явный первичный гипотиреоз диагностируется по повышенному уровню ТТГ и снижению содержанию свободного тироксина (СТ4); субклинический – по повышенному уровню ТТГ при нормальных показателях СТ4 и свободного трийодтиронина (СТ3). Определение референсного диапазона ТТГ осложняется зависимостью от возраста, пола, беременности и популяции. Есть формулы корректировки для США с учетом возраста, этноса и пола, но они не стандартизированы [15,30,33].

Симптомы гипотиреоза возникают из-за дефицита тиреоидных гормонов в тканях и варьируют по тяжести: холодная сухая кожа, жесткие волосы, выпадение волос, хриплый голос, грубые черты лица, отеки, брадикардия, замедление рефлексов [34]. В ЖКТ – снижение перистальтики с запорами или непроходимостью, гипотония желчного пузыря с камнями. Кожа сухая, холодная, желтоватая, утолщенная от гиалуриновой кислоты и атрофии потовых желез. Сердечно-сосудистая система: брадикардия, снижение амплитуды на ЭКГ, падение сократимости

желудочков, рост периферического сопротивления, снижение выброса сердца [19]. Мукополисахариды вызывают перикардиальный выпот, гиперлипидемия – холестериновые кристаллы в жидкости, ускоряя ИБС. Голос хриплый от микседемы связок; дыхание – брадипноэ, гипоксия от обструкции, слабости мышц или плеврального выпота. Мышцы: снижение сократимости, рефлексов, судороги, инфильтрация жидкостью. Кровотворение: нормоцитарная анемия от снижения уровня эритропоэтина, микроцитарная от нарушения всасывания железа, мегалобластная от аутоиммунного гастрита с дефицитом В₁₂ [16,26]. Коагулопатия – меноррагии у женщин; репродукция – ановуляторные циклы от нарушения метаболизма эстрогенов. Мочевыделение: снижение ГФС, особенно экскреции воды, с гипонатриемией. ЦНС: утомляемость, депрессия, потеря памяти, рассеянность. Тяжелая форма – микседематозная кома. Редко – энцефалопатия Хашимото с антителами к ТПО, высоким белком в ЦСЖ, неспецифическими МРТ-изменениями коры и переменным ответом на стероиды [17,25] (рис. 2).

Диагностика. Диагноз тиреоидита Хашимото устанавливают на основании клинических проявлений, наличия антител к тканям щитовидной железы и характерных гистологических признаков [29,35].

Примерно у 15% лиц старше 65 лет выявляется субклинический гипотиреоз – повышение уровня ТТГ (>4,0 мМЕ/мл) при нормальном показателе свободного Т4 и почти полном отсутствии симптомов. Это указывает на снижение функционального резерва железы [19].

Наиболее надёжным предиктором перехода в явный гипотиреоз считается сочетание высокого ТТГ с положительными антителами к тиреопероксидазе (анти-ТПО) или тиреоглобулину (анти-Тг). Анти-ТПО выявляют у 90-95% пациентов, анти-Тг – у 60-80%, что делает их менее информативными. Однако антитела могут присутствовать и при нормальной функции железы, без необходимости в лечении. Известно, что анти-ТПО ассоциированы с невынашиванием беременности, но заместительная терапия гормонами у эутиреоидных женщин не показала эффективности [5,16,28].

Высокие титры анти-ТПО встречаются и при стероид-чувствительной энцефалопатии («энцефалопатия Хашимото»), когда функция щитовидной железы может оставаться сохранной. Ежегодный риск прогрессирования в манифестный гипотиреоз оценивается в 5% [13,22].

Пациентам с положительными антителами и нормальным уровнем ТТГ рекомендовано динамическое наблюдение (каждые 6-12 мес.) для отслеживания роста ТТГ и симптомов гипотиреоза. Лечение назначают при стойком повышении содержания ТТГ, даже на верхней границе нормы [11,24].

Анализы

- ТТГ – основной маркер функции щитовидной железы; уровень его повышен при гипотиреозе и субклинической форме, часто является первым выявляемым отклонением [40].



Рис. 2. Симптоматика гипотиреоза.

- Свободный Т4 – помогает подтвердить диагноз: низкое содержание Т4 на фоне высокого показателя ТТГ свидетельствует о первичном гипотиреозе. При низком уровне ТТГ и Т4 в амбулаторных условиях предполагают центральный гипотиреоз [32,36].

- Т3 малоинформативен для диагностики гипотиреоза, так как его уровень долго остаётся в пределах нормы и может снижаться у тяжелобольных без патологии щитовидной железы [31].

Лекарства (глюкокортикоиды, дофамин, добутамин, октреотид) могут снижать секрецию ТТГ [26].

Иммунологические тесты

Анти-ТПО и анти-Тг подтверждают аутоиммунную природу заболевания, однако у 10-15% больных антитела могут отсутствовать [15].

Инструментальные методы

- УЗИ щитовидной железы применяется для оценки объёма, структуры и выявления узлов. Характерные признаки АИТ на УЗИ не всегда обязательны для постановки диагноза, но метод важен для дифференциации доброкачественных и подозрительных узлов, а также при планировании тонкоигольной аспирации [19,21].

- Сцинтиграфия и йодное поглощение не используются для диагностики тиреоидита Хашимото, но помогают отличить «горячие» и «холодные» узлы, последние чаще ассоциированы со злокачественными процессами [15,17].

- Тонкоигольная аспирация показана при быстро растущих зобах и подозрительных узлах для исключения лимфомы или рака.

Гистология

АИТ характеризуется диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, формированием лимфоидных фолликулов, повреждением фолликулярной мембраны и атрофией паренхимы. Корреляция с наличием анти-ТПО и анти-Тг помогает подтвердить диагноз [9,23,24].

Лечение. Основным методом терапии тиреоидита Хашимото и гипотиреоза любой этиологии является заместительная гормональная терапия. Препаратом выбора служит левотироксин натрия, назначаемый внутрь, как правило, пожизненно. Доза подбирается индивидуально с целью достижения клинического и биохимического эутиреоза. Средняя заместительная доза составляет 1,6-1,8 мкг/кг массы тела в сутки, однако она варьирует в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и особенностей обмена. Оптимально поддерживать ТТГ в нижней половине референсного диапазона при нормальном уровне свободного Т4 [2,24].

У пациентов младше 50 лет без сердечно-сосудистой патологии допустимо сразу назначать полную дозу. Лицам старше 50 лет или при наличии кардиальной патологии лечение начинают с минимальных доз (обычно 25 мкг/сут), с повторной оценкой

функции щитовидной железы через 6-8 недель и постепенной титрацией. У некоторых пациентов с аритмиями может оказаться невозможным достижение полного нормализационного эффекта без риска ухудшения сердечного состояния, поэтому врач может ограничиться клиническим эутиреозом при слегка повышенном уровне ТТГ [26,33].

Пожилые люди в целом нуждаются в меньших дозах левотироксина (часто <1 мкг/кг/сут). Более низкие дозы также требуются пациентам, получающим андрогены. В то же время больные с синдромом мальабсорбции или после обширной резекции кишечника, для поддержания нормального гормонального статуса, напротив, нуждаются в повышенных дозах [31].

Клинические наблюдения показывают, что даже небольшие дозы левотироксина у больных с субклиническим гипотиреозом могут способствовать снижению уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности [33].

Комбинированная терапия. Некоторые пациенты предпочитают использование комбинации левотироксина (Т4) и лиотиронина (Т3), что позволяет приблизить заместительную терапию к физиологическим условиям. Однако большинство клинических испытаний не показало значимых преимуществ такой схемы перед монотерапией левотироксином. Лишь единичные исследования указывают на улучшение качества жизни и психоэмоционального состояния. Поэтому до получения убедительных данных комбинированная терапия не рекомендуется, а стандартом остаётся назначение только левотироксина [2,24].

Долгосрочное наблюдение. После начала лечения левотироксином функции щитовидной железы, в частности уровень ТТГ, следует контролировать каждые 6-8 недель до стабилизации дозы. После достижения эутиреоидного состояния и нормального ТТГ контроль можно проводить каждые 6-12 месяцев [28].

Чаще проверять ТТГ необходимо в начале приёма препаратов, таких как сульфат железа, кальций или поливитамины, которые могут нарушать всасывание левотироксина и влиять на уровень ТТГ. Пациентам следует принимать эти препараты с интервалом не менее 4 часов от левотироксина [31].

Регулярное наблюдение должно включать оценку симптомов гипотиреоза или ятрогенного гипертиреоза. Физический осмотр должен предусматривать измерение массы тела, пульса, артериального давления и пальпацию щитовидной железы для выявления узлов [23,24,30].

Выводы

1. Аутоиммунный тиреоидит – серьезное хроническое заболевание эндокринной системы, требующее своевременной диагностики и долгосрочного динамического наблюдения. Важно понимать, что контроль состояния иммунной системы и поддержание эутиреоидного статуса играют ключевую роль в предотвращении тяжелых метаболических нарушений, вызванных гипотиреозом. В настоящее время значительная часть пациентов с АИТ выявляется на поздних стадиях, так как практикующие врачи часто

ограничиваются стандартным определением уровня ТТГ и антител к ТПО, которые не всегда отражают динамику деструктивного процесса в ткани щитовидной железы.

2. Ожидается, что доступность новых диагностических панелей и разработка селективной иммунотерапии в ближайшем будущем радикально изменят алгоритмы управления заболеванием. Мы прогнозируем, что благодаря внедрению передовых методов визуализации и молекулярно-генетических маркеров ранний скрининг и персонализированное вмешательство станут стандартом медицинской помощи для всех лиц с отягощенным семейным анамнезом и субклиническими формами дисфункции щитовидной железы.

3. Одним из главных генетических факторов предрасположенности к развитию АИТ и его прогрессирования до манифестного гипотиреоза является полиморфизм генов системы HLA (в частности, HLA-DR) и гена-регулятора иммунного ответа CTLA-4. Мутации в этих локусах приводят к нарушению иммунологической толерантности, при которой собственные Т-лимфоциты начинают атаковать тиреоциты. Агрессия иммунной системы вызывает хроническое воспаление и постепенное замещение функциональной ткани щитовидной железы соединительной тканью (фиброзом), что ведет к необратимому снижению выработки тиреоидных гормонов.

4. Молекулярно-генетическое определение полиморфизмов в генах HLA и CTLA-4 может быть рекомендовано пациентам с подозрением на АИТ на любом этапе обследования, независимо от текущих уровней гормонов в крови. Дальнейшие исследования на репрезентативных выборках позволят уточнить значимость этих маркеров для различных популяций и внедрить системы генетического скрининга для выявления лиц с высоким риском агрессивного течения заболевания. Выявление данных генетических особенностей позволит создавать индивидуализированные стратегии профилактики и терапии, что значительно повысит эффективность медицинской помощи и, в конечном итоге, улучшит качество жизни пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Литература

- Исмаилов СИ и др. Нарушения репродуктивной функции у женщин фертильного возраста с аутоиммунным тиреоидитом. Педиатрия (Ташкент). 2022;2:45-51.
- Казакова МП, Цкаева АА, Старостина ЕА, Трошина ЕА. Аутоиммунный тиреоидит — что нового? Клинический журнал. 2023;19(1):4-15.
- Каримова МШ и др. Взаимосвязь аутоиммунного тиреоидита с нарушенной репродуктивной функцией у женщин фертильного возраста. Вестн ТМА. 2024;3:114-119.
- Ризаев ЖА и др. Особенности клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных аутоиммунным тиреоидитом. Биология ва тиббиёт муаммолари. 2025;3(161):88-94.
- Рустамова ХТ, Мирахмедова МП и др. Оценка функционального состояния щитовидной и поджелудочной желез у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него. Сб тез

6. Сайфутдинова РШ и др. Структура патологии щитовидной железы у женщин с нарушением фертильности. Клини и проф мед. 2024;1:22-28.

7. Содиков АА и др. Связь аутоиммунного тиреоидита и ревматоидного артрита: анализ клинических и лабораторных данных. Вестн ТМА. 2024;4:156-161.

8. Солиева РБ. Распространённость бесплодия на фоне аутоиммунного тиреоидита в Узбекистане. Акуш и гин. 2023;10:12-17.

9. Ajan RA, Weetman AP. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. Horm Metab Res. 2015;47(10):702-10.

10. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315-89.

11. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A et al. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev. 2015;14(2):174-80.

12. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA. 2019;322(2):153-60.

13. Danailova Y, Velikova T, Nikolaev G et al. Nutritional Management of Hashimoto's Thyroiditis. Int J Mol Sci. 2022;23(9):5144.

14. DeGroot's Endocrinology: Basic Science and Clinical Practice. 8th ed. Elsevier 2023:1245-89.

15. Dekker L et al. The influence of thyroid disorders on cardiovascular disease: A literature review. Endocrinol Diab Metab Case Rep. 2024;2024(1):23-0152.

16. Du S, Zhao M, Liu Z. Development of autoimmune thyroid disease after SARS-CoV-2 infection. Front Endocrinol. 2024;15:1347199.

17. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I et al. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsules: an update. Exp Opin Drug Deliv. 2017;14(5):647-55.

18. Feldt-Rasmussen U. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer. Curr Opin Endocrinol Diab Obes. 2020;27(5):372-7.

19. Gao XR, Yu YG. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. Int J Endocrinol. 2018;2018:2846943.

20. Gschl L, Scheinecker C, Bonelli M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies. Semin Immunopathol. 2019;41(3):301-14.

21. Guo Q, Wu Y, Hou Y et al. Cytokine Secretion and Pyroptosis of Thyroid Follicular Cells Mediated by Enhanced NLRP3, NLRP1, NLR4, and AIM2 Inflammasomes Are Associated With Autoimmune Thyroiditis. Front Immunol. 2018;9:1197.

22. Graham A. Lymphadenoid goiter: Hashimoto's disease. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. 1931;49:299-332.

23. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. Int Immunol. 2021;33(3):127-48.

24. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. Thyroid. 2017;27(5):597-610.

25. Hu X, Chen Y, Shen Y et al. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. Front Publ Health. 2022;10:1020709.

26. Hwangbo Y, Park YJ. Genome-Wide Association Studies of Autoimmune Thyroid Diseases, Thyroid Function, and Thyroid Cancer. Endocrinol Metab (Seoul). 2018;33(2):175-84.

27. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis, and management. Pol Arch Intern Med. 2022;132(3):16222.

28. Kotkowska A, Sewerynek E, Domańska D. Single nucleotide polymorphisms in the STAT3 gene influence susceptibility to AITD, thyroid autoantibody levels and IL6 and IL17 secretion. Cell Mol Biol Lett. 2015;20(4):616-32.

29. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role

of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. Mediators Inflamm. 2017;2017:3908061.

30. Luo J, Hendryx M, Dinh P, He K. Association of Iodine and Iron with Thyroid Function. Biol Trace Elem Res. 2017;179(1):38-44.

31. Nodehi M, Ajami A, Izad M et al. Frequency of CD4+ T Regulatory Cells in Women with Hashimoto's Thyroiditis. Int J Endocrinol Metab. 2021;19(2):e110836.

32. Patel J, Griffing GT. Hashimoto Thyroiditis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Medscape. 2024. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/120937>

33. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L et al. European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. Europ Thyroid J. 2021;9(6):281-95.

34. Ragusa F et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinical and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(6):101367.

35. Ralli M, Angeletti D, Fiore M et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignancy. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102649.

36. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases: the role of cellular mechanisms. Endocrinol Nutr. 2016;63(8):421-29.

37. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. Proc Nutr Soc. 2019;78(1):34-44.

38. Roitt I.M., Doniach D., Campbell P.N., Hudson R.V. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet. 1956;271(6947):820-821. doi:10.1016/S0140-6736(56)92249-8.

39. Rose N.R., Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. Journal of Immunology. 1956;76(6):417-427.

40. Sekiya T, Kagawa S, Masaki K. Regulation of peripheral Th/Treg differentiation and suppression of airway inflammation by the Nr4a transcription factors. iScience. 2021;24(8):102923.

41. Tammara A, Pigliacelli F, Fumarola A. Trends of thyroid function and autoimmunity 5 years after the introduction of mandatory iodization in Italy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2016;48(5):175-80.

42. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. Endocrinol Metab (Seoul). 2016;31(2):213-222.

43. Wrońska K, Krajewski P, Majkowicz M. The Role of the Immune System in the Course of Hashimoto's Thyroiditis: A Narrative Review. J Clin Med. 2024;13(5):1338.

44. Wu Q, Rayman MP, Lv H et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4037-47.

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Рахимбердиева З.А., Урунбаева Д.А., Матюсупова С.Г.

Среди самых частых аутоиммунных нарушений выделяется аутоиммунный тиреоидит (АИТ). АИТ, отличающийся наличием специфических аутоантител к тканям щитовидной железы, относится к числу наиболее частых аутоиммунных расстройств. Хотя точные причины до конца не установлены, АИТ ассоциируется с комбинацией генетических факторов, внешней среды и эпигенетических механизмов. Тиреоидит Хашимото часто сопровождается возникновением крупных фолликулярных клеток и

оксифильных, или клеток Асканази. В клинической картине АИТ преобладают системные симптомы, вызванные поражением железы, приводящим к первичному гипотиреозу. Диагностика тиреоидита Хашимото основана на клинических признаках, положительных тестах на сывороточные антитела к антигенам щитовидной железы (к тиреопероксидазе и тиреоглобулину), а также на выявлении инфильтрации при цитологическом анализе. Основной подход к терапии состоит в компенсации гипотиреоза

посредством заместительного лечения. Предполагают связь между тиреоидитом Хашимото и потенциальной малигнизацией, включающая иммунологические и гормональные патогенные механизмы, хотя точная взаимосвязь остается спорной и нуждается в дополнительных проспективных исследованиях.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Хашимото, щитовидная железа, гипотиреоз, аутоантитела к тиреопероксидазе, аутоантитела к тиреоглобулину.

Сведения об авторах

Рахимбердиева Зиёда Акзамовна, PhD, доц. каф. внутренних болезней и эндокринологии ТГМУ. Тел: +998935824443, e-mail: rakhimberdiyevaziyoda@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3633-8591>

Урунбаева Дилором Анваровна, к.м.н., доц. каф. внутренних болезней и эндокринологии ТГМУ. Тел: +998911665195, e-mail: diloramurunbayeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1882-258>

Матюсупова Сохиба Гульмирза кизи, магистр 2-го года обучения по направлению «Эндокринология» ТГМУ. Тел+998909613532, e-mail: sohiba_matyusupova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-5210-1092>

