

А.Ф. Вербовой
Л.А. Шаронова
Ю.А. Долгих

ГИПОТИРЕОЗ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПОТИРЕОЗА

Различают врожденный и приобретенный гипотиреоз.

Врожденный гипотиреоз (1 случай на 4–5 тыс. новорожденных) вызывается несколькими причинами [4].

Дисгенез ЩЖ (70–80%) — нарушение развития ЩЖ (аплазия, гипоплазия и эктопия ЩЖ), обусловленное мутациями генов, участвующих в развитии ЩЖ в эмбриональном периоде. Частота встречаемости 1:4500.

Дисгормоногенез (12–16%) — врожденные энзимопатии, сопровождающиеся нарушением синтеза и секреции тиреоидных гормонов на одном из этапов их биосинтеза. Частота встречаемости 1:30 000. Данная аномалия обусловлена мутациями различных генов: мутация гена рецептора ТТГ (происходит снижение чувствительности к рецептору ТТГ), мутация гена натрий-йодного симпортера (нарушается захват йода ЩЖ), мутации генов тиреоидной пероксидазы (происходит дефект процессов органификации йода), мутации генов синтеза тиреоглобулина (ТГ) (наблюдается дефект синтеза ТГ или синтез аномального ТГ) [4, 65].

Нарушение развития гипоталамуса и гипофиза (5–7%) — центральный врожденный гипотиреоз. Частота встречаемости 1:75 000 — 1:100 000. Врожденный центральный гипотиреоз, как правило, сочетается с недостаточностью других гормонов аденогипофиза (недостаток соматотропного гормона, гонадотропинов).

Среди приобретенного гипотиреоза наиболее часто встречаются первичный гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита, а также послеоперационный гипотиреоз или гипотиреоз в результате лечения ¹³¹I [57].

Аутоиммунный тиреоидит — хроническое органоспецифическое заболевание ЩЖ, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани, возникающей за счет аутоиммунных факторов [51]. Это заболевание было впервые описано Хашимото в 1912 г. [217] При АИТ происходит постепенное разрушение функционально активной ткани ЩЖ в процессе ее аутоиммунного воспаления [66]. Данное заболевание имеет генетическую предрасположенность [161], которая при взаимодействии с факторами окружающей среды приводит к его развитию [51, 56, 213, 217]. К наиболее важным факторам развития АИТ относят инфекции, несбалансированное питание, избыточное поступление йода в организм и курение. Было показано, что прием избыточного ко-

личества йода в течение длительного времени приводит к увеличению частоты возникновения АИТ у лиц с генетической предрасположенностью [51]. При этом профилактические дозы йода (100–200 мкг/сут) не влияют на развитие тиреоидита у здоровых людей.

Предрасположенность к аутоиммунной патологии ЩЖ обеспечивают гены главного комплекса гистосовместимости класса II (*HLA*). Однако существуют гены не-*HLA* типа, которые также участвуют в развитии данных заболеваний. Ряд генов специфичен именно для АИТ, другие гены общие для всех аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Имеются гены, которые встречаются как при патологии ЩЖ, так и при других аутоиммунных заболеваниях [56]. В исследовании A. Huber, F. Menconi, S. Corathers et al. (2008) был продемонстрирован высокий уровень совпадений развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ у монозиготных близнецов. Основные гены предрасположенности к АИТ: ген тиреоглобулина *Tg* и ген *HLA-DR3* [56, 125]. Помимо этого, с развитием АИТ связаны гены, участвующие в активации и регулировании Т-лимфоцитов: ген цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена типа 4 (*CTLA-4*), ген протеин-тирозинфосфатазы нерцепторного типа 22 (*PTPN22*) и ген рецептора интерлейкина-2 альфа (*CD25*) [56].

Риск возникновения АИТ зависит также от пола и возраста. Соотношение между женщинами и мужчинами в возрасте 40–50 лет составляет от 10:1 до 15:1, у детей — 3:1. Распространенность АИТ у женщин старше 60 лет достигает 10% [51].

Встречаются две формы АИТ.

- Гипертрофическая (тиреоидит Хашимото, классический вариант) — происходит увеличение объема ЩЖ; при гистологическом исследовании выявляют массивную лимфоидную инфильтрацию с формированием лимфоидных фолликулов и оксифильную трансформацию тироцитов.
- Атрофическая — наблюдается уменьшение объема ЩЖ; гистологически выявляются признаки фиброза [66].

Развитие аутоиммунной патологии ЩЖ связано с наличием антител к антигенам ЩЖ [213]. При АИТ чаще всего выявляются антитела к тиреоглобулину (АТ к ТГ) и тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), которые относятся к иммуноглобулинам класса G [222].

При данном заболевании происходит частичный дефект иммунологического надзора, который связан со специфическим дефицитом Т-супрессоров [4, 51]. В связи с этим наблюдается выживание «запрещенного» клона Т-супрессоров, которые появляются в результате слу-

чайной мутации. «Запрещенный» клон Т-лимфоцитов взаимодействует с комплементарными органными антигенами, тем самым оказывая повреждающее действие на клетки-мишени и запуская локализованный иммунный процесс по механизму гиперчувствительности замедленного типа. Происходит стимуляция Т-лимфоцитов со стороны клеток-мишеней. Выделяющиеся при этом медиаторы также оказывают цитотоксическое действие. Т-хелперы воздействуют на В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и образуют АТ к ТГ и АТ к ТПО. Эти антитела кооперируются на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-киллерами и оказывают цитотоксическое действие на гормонально активные клетки ЩЖ, вызывая их деструкцию. Т-киллеры также выделяют цитотоксические вещества, вызывающие разрушение клеток. Таким образом, происходят постепенное уменьшение массы и снижение функции щитовидной железы. В ответ на повреждающее действие аутоантител наблюдается гипертрофия ЩЖ, что необходимо для поддержания эутиреоза. Длительная аутоагрессия приводит к постепенному снижению функции ЩЖ и развитию гипотиреоза. По механизму обратной связи усиливается продукция ТТГ гипофизом, что приводит к формированию зоба, т.е. гипертрофической форме АИТ [51].

Помимо вышеперечисленных антител, происходит образование антител к рецептору ТТГ. Они образуются у 10% пациентов с АИТ. Могут образовываться как ТТГ-стимулирующие (их титр при АИТ меньше, чем при диффузном токсическом зобе), так и ТТГ-блокирующие антитела. При наличии последних происходит развитие атрофической формы АИТ [4, 51, 52].

Другой, также распространенной причиной развития гипотиреоза оказывается оперативное удаление щитовидной железы, а также лечение ¹³¹I.

Хирургическое удаление ЩЖ применяется при диффузном токсическом зобе, раке ЩЖ, узловом зобе. Резекция ЩЖ может быть тотальной или субтотальной. При полном удалении ЩЖ в 100% случаев развивается гипотиреоз. Частичное удаление ЩЖ в 35–48% случаев приводит к гипотиреозу [13]. Механизм развития гипотиреоза после субтотальной резекции не совсем ясен. Возможно, он обусловлен снижением регенераторной способности ЩЖ, зависящим от возраста пациента. У молодых пациентов частота гипотиреоза невысока. У пациентов старше 40 лет компенсаторные возможности снижены в связи с недиагностированным АИТ, который сочетается с диффузным токсическим зобом.

После лечения ^{131}I также наблюдается повышение уровня ТТГ. По данным А.Ф. Цыба, А.В. Древалы, П.И. Гарбузова (2009), гипотиреоз выявляется у 65% больных через 3 мес после проведения радиойодтерапии, через 6 мес данный показатель достигает 72% [62].

Отдельное место среди причин гипотиреоза занимает длительное употребление избыточного количества йода. Йодиндуцированный гипотиреоз в этом случае развивается, как правило, при наличии антитиреоидных антител. Отмечено, что у жителей Японии, имеющих тиреоидит Хашимото, при избыточном потреблении йода с пищей развивался гипотиреоз. При уменьшении потребления йода уровень ТТГ приходил в норму [5].

К развитию гипотиреоза приводит также длительный прием препаратов, содержащих йод. Одним из таких препаратов является кордарон (амиодарон), который содержит 75 мг йода (в 200 мг препарата). У пациентов, принимающих постоянно поддерживающую дозу 300 мг/сут амиодарона, ежедневно высвобождается 9 мг йода [4, 5]. Свое влияние на функцию ЩЖ амиодарон оказывает в основном посредством ингибирования фермента 5'-дейонидазы, который дейодирует и конвертирует T_4 в T_3 и $T_{3\text{общ}}$ в $3,3'T_2$. При этом происходит повышение уровня $T_{4\text{общ}}$ и $T_{4\text{св}}$, а концентрация T_3 снижается. Кроме того, активный метаболит амиодарона — дезэтиламиодарон является антагонистом рецепторов к гормонам ЩЖ и оказывает цитотоксическое действие на ЩЖ [4]. Тем не менее у пациентов, принимающих амиодарон, сохраняется эутиреоз. Однако в ряде случаев функция ЩЖ все же нарушается. На снижение тиреоидной функции при лечении кордароном оказывают влияние пожилой возраст и аутоиммунные процессы в ЩЖ, а также наличие уже имеющейся патологии ЩЖ (в частности, аутоиммунного тиреоидита). Установлено, что наличие диагностически значимого уровня АТ к ТПО до начала лечения кордароном повышает риск развития кордарониндуцированного гипотиреоза в 10 раз. Примерно у 78% больных гипотиреоз диагностируется уже через 1 мес от начала лечения кордароном, а через 3 мес у 96% больных функция ЩЖ восстанавливается, т.е. гипотиреоз носит транзиторный характер [19]. Клинически амиодарониндуцированный гипотиреоз не отличается от гипотиреоза другой этиологии.

Прием некоторых других препаратов может приводить к повышению ТТГ и снижению уровня тиреоидных гормонов. Так, прием амфетаминов способствует увеличению ТТГ. Снижение T_3 может наблюдаться при применении β -блокаторов (пропранолол, анаприлин, обзидан и др.), которые ингибируют 5'-дейодазу 1-го типа, способ-

ствуюшую конверсии T_4 в T_3 . Исключение составляют селективные β -блокаторы. Введение рентгеноконтрастных препаратов, содержащих йод, также может сопровождаться снижением T_3 и повышением ТТГ (происходит угнетение 5'-дейодазы 2-го типа в гипофизе), что способствует развитию манифестного гипотиреоза [4, 186]. Прием противосудорожного препарата дифенина может приводить к снижению $T_{4\text{св}}$, но уровень ТТГ при этом остается в норме.

Описаны случаи преходящего гипотиреоза на фоне приема карбамазепина и сульфаниламидов. Вероятно, это связано с влиянием указанных препаратов на иммунную систему (аутоиммунный преходящий гипотиреоз) или на активность тиреоидной пероксидазы [4].