

Обзор литературы

**ПОПУЛЯЦИЯ АНТИТИРЕОИДНЫХ АУТОАНТИТЕЛ
КАК ИСТОЧНИК АНТИТЕЛ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЕЙ
СПЕЦИФИЧНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ:
КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФЕНОМЕНА КОМБИНАТОРИКИ
ПРИ МОНИТОРИНГЕ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**А.В. Андреева¹, Е.Н. Сучкова², С.И. Гаджиева³, А.М. Мкртумян¹, Т.И. Гришина¹,
С.В. Сучков^{1,3}, А.Л. Ноткинс⁴**

¹Кафедра эндокринологии и диабетологии и кафедра клинической иммунологии Московского государственного медико-стоматологического университета

²Кафедра терапии с курсом эндокринологии Астраханской государственной медицинской академии им. А.В. Луначарского

³Кафедра общей патологии ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

⁴Национальный институт здоровья, Бетезда, Мэриленд, США

А.В. Андреева — врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава; Е.Н. Сучкова — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии с курсом эндокринологии Астраханской медицинской академии им. А.В. Луначарского; С.И. Гаджиева — ординатор ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; А.М. Мкртумян — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава; Т.И. Гришина — доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава; С.В. Сучков — доктор мед. наук, профессор кафедры клинической иммунологии лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава, профессор кафедры общей патологии ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; А. Ноткинс — доктор наук, профессор, заведующий отделом экспериментальной медицины и иммунологии Национального института здоровья, Бетезда, Мэриленд, США

В обзоре литературы обсуждается роль и клиничко-патологическая значимость анти tireоидных аутоантител (аутоАТ), различающихся по *специфичности*, а именно АТ к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и АТ к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), анти-TGPO, и *функциональности*, а именно АТ-протеазы, в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и возможности их использования в современной диагностике аутоиммунных заболеваний ЩЖ.

Ключевые слова: анти tireоидные аутоантитела (аутоАТ), антитела-протеазы, функциональность аутоАТ, АТ-ТГ аутоАТ, АТ-ТПО аутоАТ, анти-TGPO.

Population of antithyroid autoantibodies as a source of antibodies of various levels of specificity and functionality: the clinical importance of a phenomenon of combination theory at monitoring of patients with autoimmune diseases of a thyroid gland

**A.V. Andreeva¹, E.N. Suchkova², S.I. Gadjeva³, A.M. Mkrtumyan¹, T.I. Grishina¹,
S.V. Suchkov^{1,3}, A.L. Notkins⁴**

¹The Moscow state mediko-stomatologic university, Department of endocrinology and diabetology, Department of immunology, Moscow, Russia

²The Astrakhan state Medical Academy of A.V. Lunacharskii, Department of therapy with course of endocrinology, Astrakhan, Russia

³The first Moscow state Medical University of I.M. Setchenov, Moscow, Russia

⁴National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Для корреспонденции: Андреева Анна Владимировна — 125363 Москва, ул. Штурвальная д. 6, кв. 162.
Тел. (+7-905) 593-23-38; e-mail: _1410_@rambler.ru

The review of literature is dedicated to comparative analysis of pathogenetic and clinicodiagnostic significance of antithyroid autoantibodies (autoAB) differing in their specificity (AB to thyroglobulin (anti-TG) and AB to thyroid peroxidase (anti-TPO), anti-TGPO), and functionality TG- and TPO-antibodies, namely antibodies-proteases in pathogenesis autoimmune diseases thyroid gland and possibility of their use in modern diagnostics of autoimmune thyroid diseases.

Key words: antithyroid auto-AB, AB-proteases, AB-functionality, anti-TG auto-AB, anti-TPO auto-AB, anti-TGPO auto-AB.

Введение

Сегодня уже ни для кого не секрет, что не только патогенетическая, но и клиническая значимость аутоантител (аутоАТ) разных уровней *специфичности* и *функциональности* при аутоиммунных заболеваниях (АИЗ) может существенно различаться. Данное обстоятельство обусловлено целым рядом причин, среди которых особый интерес вызывают:

- особенности антигенной организации органа-индуктора;
- состав антиорганых аутоАТ.

Следует отметить, что зависимость частоты встречаемости и титров антиорганых (например, анти тиреоидных) аутоАТ от клинической активности АИЗ щитовидной железы (ЩЖ), степени их тяжести и масштабов аутоиммунной агрессии — факты очевидные [1, 2, 12, 13, 38, 46]. Среди широкого спектра анти тиреоидных аутоАТ следует выделить:

1) семейство *канонических* аутоАТ, включающее в себя АТ к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), а также *комбинаторные*, или *биспецифические*: к ТГ и ТПО одновременно (АТ-TGPO), обнаруживаемые у больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и болезнью Грейвса (БГ) [2, 9, 11, 13, 15, 19, 20, 27, 40, 46];

2) семейство аутоАТ с *функциональным* ресурсом, в состав которого входят АТ к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), имитирующие функцию гормона [16, 24, 26, 30], и АТ с протеолитическими (каталитическими) свойствами — АТ-протеазы [1, 5, 6, 17, 23, 37]. Такого рода АТ являются одним из инструментов тонкого контроля над динамикой аутоиммунного воспаления и связанных с воспалительными процессами дисфункции и дегенерации ЩЖ [3, 4, 10, 19, 40].

При АИТ и БГ выявляются АТ к различным компонентам ферментативной системы тиреоцитов, значение которых в патогенезе АИЗ ЩЖ пока остается неясным [34, 35, 39, 45]. Главная же особенность АИЗ ЩЖ — продукция широкого спектра аутоАТ, титры которых независимо от специфичности и функциональности самих АТ на фоне лечения испытывают в большинстве своем тенденцию к снижению, вплоть до полного исчезновения, обнаруживая при этом корреляцию со скоростью дегенерации железы [10].

Целью данного обзора являлась сравнительная оценка роли анти тиреоидных аутоАТ, различающихся по *специфичности* и *функциональности*, в патогенезе АИЗ ЩЖ и возможности их использования в современной диагностике АИТ и БГ.

Особенности антигенной архитектоники ЩЖ и ее значение для популяционных спектров аутоАТ у больных с АИЗ ЩЖ

Наиболее выраженными иммуногенными свойствами в структуре ЩЖ обладают ТПО и ТГ [2, 7, 9, 10–12, 15, 28, 31, 38–41, 46]. ТПО, участвуя в формировании антигенных свойств ТГ, уступает последнему по степени выраженности иммуногенного потенциала и масштабам присутствия в кровотоке [9, 20, 22]. При формировании антигенных свойств ТГ отмечен факт придания эпитопам этого белка тонкой *специфичности* и *функциональности*, что делает белок особо значимым в ходе индукции и прогрессирования АИЗ ЩЖ. Аналогичные данные получены и для ТПО [27, 28, 37, 40]. По сути сам факт сосуществования в молекулах ТГ и ТПО различных эпитопов, обладающих перекрестной реактивностью, в том числе между эпитопами от пациентов с АИТ и БГ, с одной стороны, и клинически здоровыми донорами — с другой, позволил вычленил указанные выше аутоантигены (аутоАГ) и соответствующие им аутоАТ как объекты для оценки рисков аутоиммунной патологии, в том числе у родственников больных, страдающих АИТ или БГ. Вполне закономерно, что будущее клинической серодиагностики лежит в использовании индивидуальных эпитопов, обладающих не только специфичностью, но и функциональностью [29, 36].

Особенности популяционного спектра аутоАТ у больных с АИЗ ЩЖ

При исследовании популяционного спектра аутоАТ среди пациентов с АИЗ ЩЖ выявлено, что титры таких АТ при АИТ и БГ не только проявляют зависимость от активности аутоиммунного процесса, но и испытывают динамические колебания по мере его развития, в том числе в ходе проводимого

лечения. Более того, анти тиреоидные аутоАТ обнаруживаются как у больных с нарушением функции ЩЖ (гипер- или гипотиреозом – 55–90% наблюдений), так и у лиц с эутиреозом (3–8% больных), отличаясь масштабами своего присутствия. В минимальном количестве такие АТ присутствуют и у отдельных клинически здоровых доноров (2–4% наблюдений) [10, 13, 29, 41, 43, 46].

Нередко выявляются анти тиреоидные аутоАТ и при подостром тиреоидите, однако их наличие у таких больных не ведет в отличие от БГ или АИТ к развитию аутоагрессии [7, 40]. Такая ситуация отражает вторичные последствия иммунного ответа на попадание аутоАГ в кровь, а не факт первичной аутоагрессии против ЩЖ [38, 40, 46]. При этом аутоАТ не приобретают функциональных (например, каталитических) свойств.

В зависимости от того или иного заболевания аутоиммунной природы анти тиреоидные аутоАТ в крови пациентов имеют последовательно развивающуюся специфическую динамику. Для АИТ, например, весьма характерны “предранние” (pre-early) аутоАТ, обладающие низким уровнем *специфичности* и *иммуногенности* (но уже *функциональные* по сути), но способные связываться с атакуемым ими органом-мишенью (ЩЖ), инициируя повреждающий в отношении ЩЖ эффект. АутоАТ, образовавшиеся в более поздний период развития заболевания (“поздние” (late-onset) АТ) и направленные, как правило, к высокоиммуногенным эпитомам ЩЖ, наоборот, высокоспецифичны, генерируя в отношении железистого эпителия мощное цитотоксическое действие [1, 37]. Свойственные АИТ стадии формирования популяционного спектра аутоАТ сочетаются с динамикой дисфункции ЩЖ – явлениями развивающегося в ряде наблюдений раннего гипертиреоза с развитием впоследствии гипотиреоза.

При БГ, наоборот, наблюдается картина стабильного гипертиреоза [14, 42]. Соответственно появление у таких пациентов в определенных сочетаниях анти тиреоидных аутоАТ к индивидуальным эпитомам может рассматриваться как первый серологический признак в ходе его развития. При этом, как правило, выявляется тесная корреляция между титрами анти тиреоидных аутоАТ и патоморфологическими изменениями в ЩЖ, что подтверждает важное значение перечисленных выше АТ в патогенезе аутоиммунной агрессии [18].

Канонические аутоАТ

Анти тиреоидные аутоАТ разных уровней специфичности доминируют у большей части больных с АИТ и БГ (до 70% и более). С максимальной частотой у таких пациентов представлены АТ-ТПО и

АТ-ТГ (более 60%), реже встречаются АТ-TGPO (менее 40%). При этом распространенность и сывороточные титры АТ-ТПО имеют свои отличия от аналогичных показателей для АТ-ТГ, хотя диагностическое значение имеет только сам факт устойчивого повышения уровня аутоАТ (независимо от семейства или типа) на определенном этапе наблюдения [12, 20, 27, 40]. Открытые же недавно и относящиеся к *биспецифическим* (комбинаторным) АТ-TGPO встречаются у пациентов с АИТ и БГ существенно реже [15, 40]. При этом при БГ по сравнению с АИТ их распространенность и титры почти в 2 раза выше, что требует соответствующей интерпретации в рамках современной модели патогенеза этих заболеваний.

С наибольшей частотой анти тиреоидные аутоАТ встречаются в *моновариантах*. При этом такие АТ все же стремятся к группированию в серологические *кластеры*, отражающие феномен *мультисеропозитивности* и имеющие большое значение в патогенезе аутоиммунного синдрома. Наибольшей склонностью к образованию кластеров обладает пара анти-ТГ–анти-ТПО, меньшей – анти-ТПО–анти-TGPO. Пара анти-ТГ–анти-TGPO не обнаружена ни при АИТ, ни при БГ. При этом почти в половине случаев отмечено появление серологического *триплета*, состоящего из анти-ТГ–анти-ТПО–анти-TGPO.

Большинство авторов считают присутствие у больных АИТ и БГ анти тиреоидных аутоАТ постоянным. При этом такие АТ появляются рано (в *доклинической* и соответственно не видимой для врача фазе заболевания), а с развитием клинической картины не только возрастает частота их встречаемости и титров, но и наблюдается формирование уникальной серологической картины, включающей в себя:

1) появления *биспецифических* (например, анти-TGPO) аутоАТ [15, 40];

2) феномен *мультисеропозитивности* с тенденцией АТ к *кластеризации* [10, 19, 46], что может затруднить дифференциальную диагностику.

Анализируемые факты указывают на важность использования анти тиреоидных аутоАТ и сконструированных на их основе рекомбинантных АТ к индивидуальным тиреоидным эпитомам в качестве *биомаркеров* и *биопредикторов* не только АИЗ ЩЖ, но и заболеваний, протекающих с аутоиммунным компонентом (например, при раке ЩЖ), тем более что динамика анти тиреоидных аутоАТ зависит от выраженности аутоиммунной агрессии и может испытывать тенденцию к снижению на фоне ремиссии или по мере увеличения длительности заболевания на фоне соответствующей терапии [12, 13, 29, 31, 43, 46]. Поэтому ранняя, и особенно *доклиническая*, се-

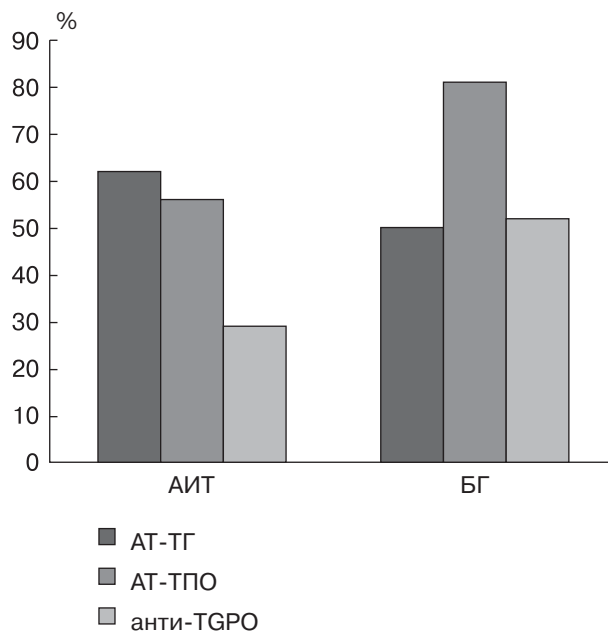


Рис. 1. Распространенность антитиреоидных аутоАТ различных уровней специфичности при различных аутоиммунных заболеваниях.

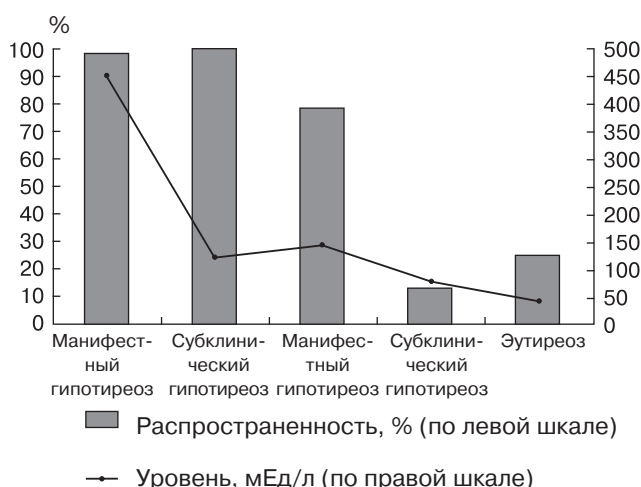


Рис. 2. Распространенность и уровень АТ-ТГ среди отдельных групп пациентов с аутоиммунной патологией ЩЖ.

родиагностика, основанная на выявлении у пациента определенных видов АТ, может выявлять риски развития АИТ и БГ [10, 11, 31, 33, 39, 41, 43, 44, 46].

Аутоиммунный тиреоидит

АТ-ТГ. Встречаются с частотой 62 и 95% от совокупной численности больных АИТ и общего числа серопозитивных лиц по антитиреоидным аутоАТ соответственно (рис. 1). Максимальные распространенность и титры АТ наблюдаются при гипотиреозе. При этом в ходе развития атрофии ЩЖ эти показатели увеличиваются до максимальных значений.

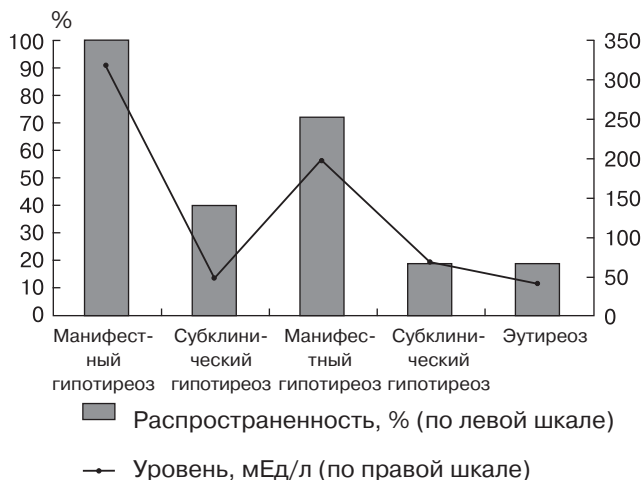


Рис. 3. Распространенность и уровень АТ-ТПО среди отдельных групп пациентов с аутоиммунной патологией ЩЖ.

В меньшей степени такие АТ представлены среди пациентов с гипертиреозом, а их минимальные цифры выявлены среди пациентов с эутиреозом (рис. 2).

Бисеропозитивные (анти-TGPO) аутоАТ выявляются только при *манифестных* формах гипотиреоза: у таких пациентов они доминируют с максимальными титрами при атрофии и нормальном объеме ЩЖ. При всех остальных формах и вариантах течения АИТ таких АТ вообще не обнаружено. Это доказывает важную роль АТ-TGPO в деструкции и как следствие гипофункции ЩЖ. По мнению исследователей [15, 40], АТ-TGPO более информативны для диагностики и прогнозирования АИТ, чем традиционные АТ-ТГ и АТ-ТПО.

АТ-ТПО. Распространенность носительства АТ-ТПО составляет 56 и 86% от совокупной численности больных АИТ и общего числа серопозитивных по антитиреоидным аутоАТ лиц соответственно. При этом их распространенность среди больных с *манифестным* гипотиреозом достигает 100%, а при *субклинических* формах не превышает 40% (рис. 3).

Минимальная распространенность АТ-ТПО, равно как и АТ-ТГ, отмечалась у пациентов с эутиреозом и эхографическими признаками АИТ – 19% наблюдений. Среди пациентов с гипертрофией ЩЖ она составила 50%, при атрофической форме АИТ: для АТ-ТПО – 19% и для АТ-ТГ – 26%.

АТ-TGPO. Как указывалось выше, эти аутоАТ появляются при значительной деструкции ЩЖ, а именно при *манифестном* гипотиреозе. Доля таких АТ составляет 29% у больных АИТ в целом и 45% у серопозитивных по антитиреоидным АТ пациентов. При этом среди пациентов с атрофией и нормальным объемом ЩЖ АТ-TGPO встречаются в

100% наблюдений. Изолированного носительства этих АТ не обнаружено: АТ-TGPO встречаются только в комбинациях с другими АТ, преимущественно в составе триплетов, с меньшей частотой — в паре с АТ-ТПО. Данный факт, на наш взгляд, отражает своеобразную закономерность в ходе формирования серологической картины АИТ — расширение границ специфичности типовых для данного заболевания семейств АТ и появление на фоне *моноспецифических* АТ еще и биспецифических аутоАТ.

Болезнь Грейвса

АТ-ТГ. При БГ АТ-ТГ встречаются с частотой 50 и 59% от совокупной численности больных БГ и количества серопозитивных по антитиреоидным аутоАТ соответственно. На начальных стадиях заболевания и при небольшом зобе АТ-ТГ, как правило, отсутствуют, но уже к следующему этапу развития болезни отмечается значительное повышение их уровня, хотя последующие значения увеличиваются уже не намного.

АТ-ТПО. Выше уже отмечалось, что среди классических АТ первое место в серологической картине БГ занимают АТ-ТПО, за которыми с большим отрывом следуют АТ-TGPO и АТ-ТГ. При этом высокие цифры встречаемости и сывороточных титров АТ-ТПО, установленные для БГ целым рядом исследователей, характерны как для осложненных и манифестных форм заболевания (92–95% случаев), так и для больных с субклиническим течением БГ (62–66%). В зависимости от размеров ЩЖ носительство АТ-ТПО при БГ составляет более 80% среди пациентов с умеренным и большим зобом и 40% при его отсутствии.

АТ-TGPO. В отличие от АИТ у пациентов с БГ обнаружены весьма многочисленные популяции АТ-TGPO, причем серологическая картина частоты выявления этих АТ заметно отличается от картины, наблюдаемой для АТ-ТГ или АТ-ТПО.

Феномен кластеризации аутоАТ при БГ

При прогрессировании БГ отмечается тенденция к кластеризации и формированию различных сочетаний антитиреоидных аутоАТ. Так, по мере прогрессирования БГ наблюдается уменьшение частоты выявления *моносеропозитивных* случаев и рост индексов кластеризации. Наиболее часто встречается триплет АТ-ТГ + АТ-ТПО + АТ-TGPO. При этом, как и при АИТ, у больных БГ не выявлен *тандем* АТ-ТГ + АТ-TGPO.

АутоАТ с функциональным ресурсом

Наряду с продукцией широкого спектра канонических аутоАТ у больных АИТ и БГ отмечена высокая распространенность аутоАТ с функциональ-

ным ресурсом, в частности АТ-рТТГ и каталитических АТ (абзимов).

Аутоантитела к рецепторам тиреотропного гормона

АТ-рТТГ относятся к категории *функционально* значимых АТ, имитирующих функцию гормона и провоцирующих развитие аутоиммунной патологии в результате связывания с рецептором и последующей стимуляции тиреоцитов [30]. В популяции АТ-рТТГ присутствуют как ТТГ-стимулирующие АТ (ТСА), усиливающие продукцию тиреоидных гормонов, так и ТТГ-блокирующие аутоАТ (ТБА), предотвращающие активацию рецептора и участвующие в развитии гипотиреоза и атрофии ЩЖ [26]. ТБА участвуют в развитии гипотиреоза и атрофии ЩЖ не только у больных АИТ, но и, на определенной стадии, у пациентов с БГ, подавляя, в частности, активность как ТСА, так и самого гормона (ТТГ). При этом у части больных с субклиническим течением АИТ и умеренным гипотиреозом может встречаться *тандем*, состоящий из ТСА и ТБА [30]. Характерный для рецептора ТТГ феномен многообразия иммунодоминантных эпитопов, специфически реагирующих с ТБА и ТСА, свидетельствует о весомой роли патогенетически значимых антигенных детерминант в развитии клинической картины аутоиммунной патологии ЩЖ [26, 30].

АутоАТ с протеолитической активностью (АТ-протеазы)

Часть антитиреоидных аутоАТ, обладая *функциональным* (каталитическим) ресурсом (*абзимы*), принадлежит к совершенно новой группе физиологически активных соединений с дуальными свойствами, объединенными в структуре единой *функционально* активной молекулы [21, 24, 25]. Так, в частности, АТ-ТГ и АТ-ТПО способны специфически расщеплять соответствующие субстраты, проявляя при этом активность, сходную с активностью классических протеаз. При этом активность таких АТ-протеаз обнаруживает коррелятивную зависимость с тяжестью клинической картины и АИТ, и БГ, а также с явлениями дисфункции и разрушения ЩЖ [25].

Распространенность АТ-протеаз среди пациентов с аутоиммунной патологией ЩЖ составила 65%: 59% — у больных АИТ и 77% — у больных БГ. При этом у 60% серопозитивных по АТ-протеазам больных выявлен серологический *тандем*, состоящий из ТГ- и ТПО-специфических АТ-протеаз одновременно (табл. 1, 2).

АТ-протеазы при АИТ. При АИТ АТ-протеазы выявляются в 55% наблюдений; при этом у 36% больных АТ-протеазы встречались в составе *танде-*

Таблица 1. Распространенность антитиреоидных аутоАТ при АИТ

Клиническая форма	АТ-протеазы, %			Канонические аутоАТ, %						
	ТГ	ТПО	ТГ-ТПО	ТГ	ТПО	ТГРО	ТГ-ТПО	ТГ-ТГРО	ТПО-ТГРО	ТГ-ТПО-ТГРО
Манифестный гипотиреоз	98	98	98	—	—	—	13	—	3	85
Субклинический гипотиреоз	60	40	40	60	—	—	40	—	—	—
Манифестный гипотиреоз	78	—	—	6	—	—	72	—	—	—
Субклинический гипотиреоз	—	—	—	13	19	—	—	—	—	—
Эутиреоз	19	14	—	—	6	—	19	—	—	—

Таблица 2. Распространенность аутоАТ при БГ

Клиническая форма	АТ-протеазы, %			Канонические аутоАТ, %						
	ТГ	ТПО	ТГ-ТПО	ТГ	ТПО	ТГРО	ТГ-ТПО	ТГ-ТГРО	ТПО-ТГРО	ТГ-ТПО-ТГРО
Субклинический тиреотоксикоз	—	50	—	—	64	7	—	—	—	—
Умеренный тиреотоксикоз	90	90	80	—	—	—	—	—	5	90
Тяжелый тиреотоксикоз	93	93	86	7	—	—	14	—	7	71
0 степень зоба	—	30	—	—	40	10	—	—	—	—
I степень зоба	73	97	67	—	27	—	—	—	—	73
II степень зоба	75	92	67	8	17	—	17	—	17	50

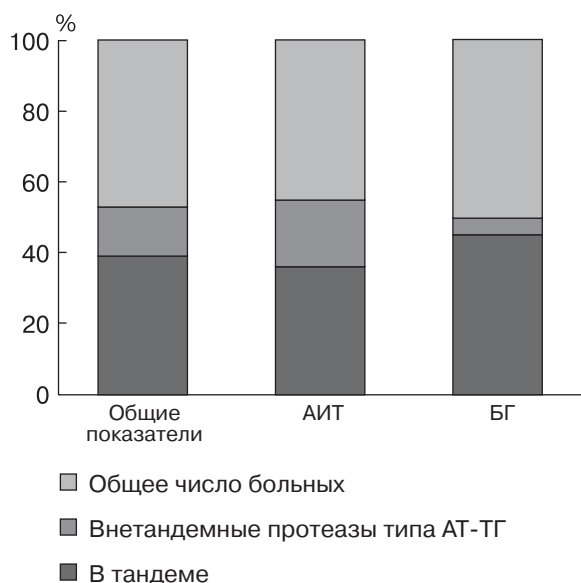


Рис. 4. Распространенность ТГ-специфических протеаз у больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

мов (рис. 4). Преобладающими при АИТ являются ТГ-специфические АТ-протеазы с более высокой каталитической активностью по сравнению со своим ТПО-аналогом. Выявлена достоверная корреляция между степенью гипотиреоза и появлением высокоактивных АТ-протеаз в составе кластеров.

В подавляющем большинстве наблюдений АТ-протеазы встречаются среди пациентов с *гипотиреозом* и тенденцией к *гипо-* и, в дальнейшем, *атрофии* ЩЖ: у таких пациентов присутствуют, как правило, оба вида АТ-протеаз, а в динамике их активности отмечается заметный рост по мере прогрессирования железистой дегенерации. Существенные различия характерны для активности АТ-протеаз в зависимости от размера ЩЖ: при гипертрофии АТ-протеазы отличались крайне низкой протеолитической активностью, тогда как у больных с нормальным объемом ЩЖ такого рода активность превышала физиологическую норму в 20 раз и более.

Наблюдаемый на протяжении ряда лет гипотиреоз может меняться не только на эутиреоз, но и, в отдельных редких случаях, на гипертиреоз, что отражает собой динамику заболевания с частой сменой функционального состояния ЩЖ. А на это может влиять зависимость между активностью АТ-протеаз, с одной стороны, и наличием/отсутствием тандема из АТ-протеаз — с другой, что и определяет в конечном счете время индукции протеолитической активности в популяциях антитиреоидных аутоАТ и соответственно масштаб деструктивных процессов в ЩЖ.

АТ-протеазы при БГ. При БГ встречаются оба вида АТ-протеаз, однако ТПО-специфические АТ-

протеазы доминируют. Более того, на ранних стадиях развития БГ (при субклиническом течении) ТПО-специфические АТ-протеазы вообще являются единственными: они встречаются у 50% пациентов с субклиническим течением БГ и у 30% — без увеличения ЩЖ, однако в этих группах АТ-протеазы обладают наименьшей активностью.

Активность АТ-протеаз при БГ возрастает по мере развития заболевания в 2 раза и более. При этом по ходу прогрессирования заболевания и развития тиреотоксикоза у пациентов отмечается увеличение числа серологических танDEMов, поэтому основное ядро АТ-протеаз, включая танDEMные и внетанDEMные варианты, формируется на фоне манифестного тиреотоксикоза при БГ.

Феномен антитиреоидных аутоАТ с различными уровнями специфичности и функциональности при АИЗ ЩЖ: патогенетические и клинические аспекты

Как указывалось выше, активность АТ-протеаз при АИЗ ЩЖ находится в ассоциативной зависимости от 3 ключевых факторов: клинической картины заболевания, функционального состояния и размеров ЩЖ. Выявлена также корреляция между степенью дисфункции ЩЖ и появлением у пациента высокоактивных АТ-протеаз в составе кластеров.

Одним из последствий такого рода кластеризации является феномен реципрокного “потенцирования” активности АТ-протеаз, что проявляется существенным ростом протеолитической активности в обеих популяциях аутоАТ. Однако большое значение для реализации этого феномена имеет мелкощепящий характер протеолиза ТГ-специфическими АТ-протеазами своего субстрата, что обеспечивает существенное пополнение пула готовых к презентации антигенных пептидов и соответственно усиливает риск прогрессирования аутоагрессии у больных АИТ [15, 22, 33].

ТПО-специфические АТ-протеазы имеют особенности, характерные при прогрессировании БГ. На начальных стадиях в крови пациентов присутствуют только АТ-ТПО, в том числе с протеолитической активностью; на последующих стадиях к ним присоединяются и АТ-ТГ, в частности АТ-протеазы. При этом резко усиливается тенденция к кластеризации обоих семейств, а в ЩЖ активизируются 2 взаимосвязанных между собой процесса — снижение объема функционирующей паренхимы и гиперплазия стромы. Ведущими в этих процессах являются в первую очередь АТ-ТПО, способные оказывать в отношении ЩЖ патологическое действие посредством самых различных механизмов. Так, например, АТ-ТПО способны подавлять каталитическую

активность фермента-мишени, блокируя важнейший для ЩЖ метаболический путь и подавляя секрецию тиреоидных гормонов. АТ-ТПО также обладают способностью индуцировать комплемент-зависимую цитотоксичность и вызывать структурные изменения в составе железистых фолликулов [38]. И наконец, в паре с АТ-ТГ АТ-ТПО атакуют ЩЖ с использованием собственного протеолитического ресурса, вызывая структурную перестройку белкового остова и стимулируя процессы дегенерации паренхимы. При этом постоянно выявляется прямая корреляция между содержанием и активностью АТ-протеаз и гистологическими изменениями в ЩЖ, которые типичны и для АИТ, и для БГ [8, 11, 12, 33, 43, 45].

Появление АТ-протеаз у больных с АИТ и БГ ассоциируется с прогрессирующей динамикой не только антитиреоидных аутоАТ, но и других маркеров аутоиммунного процесса, а именно с ростом сывороточных иммуноглобулинов и количества АТ-продуцирующих В-клеток [13, 26, 42, 43, 45]. У таких больных (особенно при обострениях или в ранние сроки у больных с часто рецидивирующими формами АИТ или БГ) отмечен активный воспалительный процесс, сопровождаемый высокими уровнями С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов и формированием дополнительных очагов аутоиммунного воспаления. Соответственно перечисленные выше признаки аутоагрессии в сочетании с появлением АТ-протеаз указывают на фазу обострения, о чем также свидетельствует факт возрастания титров антитиреоидных аутоАТ в крови серопозитивных по АТ-протеазам пациентов. В стадии ремиссии активность АТ-протеаз снижается.

Особенности современных протоколов клинической серодиагностики

В эндокринологической практике отсутствуют достаточно четкие серологические критерии, позволяющие осуществлять точную диагностику АИЗ ЩЖ. Среди различного рода биомаркеров определенной ценностью обладают традиционные АТ-ТПО и АТ-ТГ анти-ТПО, являющиеся чувствительными, но недостаточно специфичными для диагностики АИТ и БГ [14, 42, 46].

Одним из путей решения этой проблемы может быть использование серодиагностикомов для определения функционально активных АТ, в том числе АТ-протеаз.

Список литературы

1. Воробьев И.И., Пономаренко Н.А., Решетняк А.В. и др. Каталитические антитела в медицине: Специфическая дегенерация

- аутоантигенов и новые подходы к инактивации патогенов // Мол. мед. 2004. №3. С. 48–55.
2. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Пробл. эндокринол. 2002. Т. 48. №2. С. 6–13.
3. Иванова Е.В., Богатырева З.И., Исаева М.А. и др. Антитиреоидные антитела различных уровней специфичности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Тер. арх. 2009. №10. С. 54–56.
4. Исаева М.А., Богатырева З.И., Андреева А.И. др. Антитела-протеазы при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы: патогенетические и клинические аспекты // Врач. 2009. №7. С. 87–100.
6. Мусиков В.К., Кимова М.В., Дурова О.М. и др. Каталитические аутоантитела при рассеянном склерозе // Бюл. exper. биол. 2005. №1. С. 98–101.
6. Пономаренко Н.А., Дурова О.М., Воробьев И.И. и др. К вопросу о каталитической активности аутоантител при рассеянном склерозе // Докл. АН (биохимия, биофизика, молекулярная биология). 2004. Т. 395. №6. С. 839–842.
7. Шилин Д.Е. Исследование антитиреоидных антител и тироглобулина в диагностике и контроле терапии заболеваний щитовидной железы // Лаборатория. 1998. №11. С. 3–6.
8. Amino N., Kubota S., Morita S. et al. Quantitative Measurement of Anti-TSH Receptor Antibodies is Useful for the Evaluation of Treatment Effect // Thyroid. 2007. V. 17(1). P. 85–86.
9. Bogner U., Kotulla P., Peters H. et al. Thyroid peroxidase/microsomal antibodies are not identical with thyroid cytotoxic antibodies in autoimmune thyroiditis // Acta Endocr. 1990. V. 123(4). P. 431–437.
10. Bulow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N. et al. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure // Clin. Endocr. 2005. V. 62(6). P. 713–720.
11. Charde T., Chapal N., Bresson D. et al. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases // Immunogenetics. 2002. V. 54(3). P. 141–157.
12. Chiovato L., Latrofa F., Braverman L.E. et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens // Ann. Intern. Med. 2003. V. 2. 139(5 Pt 1). P. 346–351.
13. Demers L.M., Spencer C.A. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Clin. Endocr. 2003. V. 58(2). P. 138–140.
14. Demirbilek H., Kandemir N., Gonc E.N. et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease // J. Pediatr. Endocr. Met. 2007. V. 20(11). P. 1199–205.
15. Estienne V., Duthoit C., Costanzo V.D. et al. Multicenter study on TGPO autoantibody prevalence in various thyroid and non-thyroid diseases; relationships with thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibody parameters // Eur. J. Endocrinol. 1999. V. 141(6). P. 563–569.
16. Giovanella L., Ceriani L., Ghelfo A. et al. Second-generation thyrotropin receptor antibodies assay and quantitative thyroid scintigraphy in autoimmune hyperthyroidism // Horm. Met. Res. 2008. V. 40(7). P. 484–486.
17. Gleicher N., Barad D., Weghofer A. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? // Autoimmun. Rev. 2007. V. 7(1). P. 42–45.
18. Tada H., Mizuta I., Takano T. et al. Blocking-type anti-TSH receptor antibodies and relation to responsiveness to antithyroid drug therapy and remission in Graves' disease // Clin. Endocr. 2003. V. 58(4). P. 403–408.
19. Jasani B., Ternynck T., Lazarus J.H. et al. Natural antibody status in patients with Hashimoto's thyroiditis // J. Clin. Lab. Immunol. 1999. V. 51(1). P. 9–12.
20. Kotani T. Anti-TPO autoantibodies // Rinsho Byori. 1998. V. 46(4). P. 324–330.
21. Kratzch J., Fiedler G.M., Leichte A. et al. New reference intervals for hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid // Clin. Chem. 2005. V. 51(8). P. 1480–1486.
22. Kuwabara A., Kobayashi I. Microsomal antibody // Nippon Rinsho. 1999. V. 57(8). P. 1815–1818.
23. Lacroix-Desmazes S., Wootla B., Delignat S. et al. Pathophysiology of catalytic antibodies // Immunol. Lett. 2006. V. 103(1). P. 3–7.
24. Lui C., Hermesen D., Domberg J. et al. Comparison of M22-based ELISA and human-TSH-receptor based luminescence assay for the measurement of thyrotropin receptor antibodies in patients with thyroid diseases // Horm. Met. Res. 2008. P. 479–483.
25. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. 1965. V. 2(3). P. 235–254.
26. Mann K., Janssen O.E. Subclinical hypothyroidism--what level of TSH is an indication for substitution? // MMW Fortschr. Med. 2006. V. 2. 148(9). P. 26–29.
27. Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P. et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? // J. Clin. Endocr. Met. 1995. V. 80(2). P. 468–472.
28. McIntosh R.S., Tandon N., Metcalfe R.A. et al. Cloning and analysis of IgM anti-thyroglobulin autoantibodies from patients with Hashimoto's thyroiditis // Biochim. Biophys. Acta. 1994. V. 29. 1227(3). P. 171–176.
29. Moore D.C. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1996. V. 150(3). P. 293–297.
30. Morita T., Tamai H., Oshima A. et al. The occurrence of thyrotropin binding-inhibiting immunoglobulins and thyroid-stimulating antibodies in patients with silent thyroiditis // J. Clin. Endocr. Met. 1990. V. 71(4). P. 1051–1055.
31. Nagataki S. The concept of Hashimoto disease. In: Nagataki S., Mori T., Torizuka K., eds. 80 Years of Hashimoto disease. Amsterdam: Elsevier Science, 1993. P. 539–545.
32. Nevinsky G.A., Buneva V.N. Human catalytic RNA- and DNA-hydrolyzing antibodies // J. Immunol. Methods. 2002. V. 263. P. 235–249.
33. Ng H.P., Banga J.P., Kung A.W. Development of a murine model of autoimmune thyroiditis induced with homologous mouse thyroid peroxidase // Endocrinol. 2004. V. 145(2). P. 809–816.
34. O'Leary P.C., Fedolema P.H., Michelangeli V.P. et al. Investigations of thyroid hormones antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study // Clin. Endocr. 2006. V. 64(1). P. 97–104.
35. Ota H., Amino N., Morita S. et al. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease // Clin. Endocr. 2007. V. 67(1). P. 41–45.

36. *Outschoorn I.M., Hoffman W.H., Rose N.R.* et al. Heritability of levels of autoantibodies to thyroid antigens using the method of plotting regression of offspring on midparent (ROMP) // *Autoimmunity*. 2007. V. 40(5). P. 366–371.
37. *Paul S., Nishiyama Y., Planque S., Taguchi H.* Theory of proteolytic antibody occurrence // *Immunol. Lett.* 2006. 103(1). P. 8–16.
38. *Rebuffat S.A., Nguyen B., Robert B.* et al. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease // *J. Clin. Endocr. Met.* 2008. V. 93(3). P. 929–934.
39. *Rodien P., Madec A.M., Ruf J.* et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies // *J. Clin. Endocr. Met.* 1996. V. 81(7). P. 2595–2600.
40. *Rose N.R., Burek C.L.* Autoantibodies to thyroglobulin in health and disease // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2000. V. 83 (Suppl. 1–3). P. 245–251.
41. *Santoh T., Watanabe M., Kuroda S.* et al. Ratio of serum IgG3 to total IgG concentration and goiter size are independent factors in intractability of Graves' disease // *Endocr. J.* 2007. V. 54(6). P. 887–894.
42. *Takami H.E., Miyabe R., Kameyama K.* Hashimoto's Thyroiditis // *Wld J. Surg.* 2008. V. 32(5). P. 688–692.
43. *Trbojevic B., Djurica S.* Diagnosis of autoimmune thyroid disease // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2005. V. 133 (Suppl. 1). P. 25–33.
44. *Ugurlu S., Caglar E., Yesim T.* et al. Anti-Scl-70 antibodies in autoimmune hypothyroidism // *J. Int. Med. Res.* 2008. V. 36(1). P. 152–156.
45. *Watanabe M., Yamamoto N., Maruoka H.* et al. Independent involvement of CD8⁺ CD25⁺ cells and thyroid autoantibodies in disease severity of Hashimoto's disease // *Thyroid*. 2002. V. 12(9). P. 801–808.
46. *Wen W., Liu F.* Autoantibodies Highly Increased in Patients with Thyroid Dysfunction // *Cell. Molec. Immunol.* 2007. V. 4 (3). P. 233–236.