

# Болезнь Грейвса (клиническая лекция)

Продолжение. Начало на стр. 52.

## Эпидемиология

Болезнь Грейвса (БГ), или болезнь Базедова, диффузный токсический зоб, — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия — ЭОП, претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза. В большинстве случаев наибольшее клиническое значение при БГ имеет поражение ЩЖ. Заболевание впервые описали Роберт Джеймс Грейвс в 1835 году в г. Дублине (Ирландия), а в 1840 году — немецкий врач Карл Адольф фон Базедов в г. Мерзебурге (Германия) (мерзебургская триада Базедова — экзофтальм, тахикардия, зоб).

В США и Англии частота новых случаев БГ варьирует от 30 до 200 случаев на 100 тыс. населения в год. Женщины заболевают БГ в 10–20 раз чаще. В регионах с нормальным йодным обеспечением БГ является наиболее частой причиной стойкого тиреотоксикоза, а в йододефицитных регионах в этиологической структуре токсического зоба БГ конкурирует с функциональной автономией ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб). Как свидетельствует опыт Эндокринологического научного центра МЗ РФ, БГ составляет одну из основных причин обращаемости населения за эндокринологической помощью. Диффузный токсический зоб составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ и наиболее часто встречается в возрасте до 40 лет.

В России в качестве синонима к термину «болезнь Грейвса» («болезнь Базедова») традиционно используется термин «диффузный токсический зоб», который не лишен ряда существенных недостатков. Во-первых, он характеризует лишь макроскопическое (диффузный зоб) и функциональное (токсический зоб) изменение ЩЖ, которое не является обязательным для БГ: с одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой — зоб может быть недиффузным. Во-вторых, диффузное увеличение ЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом может иметь место при других заболеваниях, в частности при так называемой диффузной функциональной автономии. Использование более широкого термина «болезнь» (а не просто «токсический зоб») применительно к обсуждаемому заболеванию, скорее всего, более оправдано, поскольку он в большей мере подчеркивает системность аутоиммунного процесса. Кроме того, во всем мире традиционно наиболее часто используется термин «болезнь Грейвса», а в немецкоговорящих странах — «болезнь Базедова».

## Этиология

К настоящему времени стало практически очевидно, что последним этапом патогенеза БГ является выработка тиреостимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ), которые связываются с рецептором ТТГ (рТТГ) и активируют его. Многие иммунологические аспекты БГ сходны с таковыми при классическом аутоиммунном тиреоидите (аутоиммунном гипотиреозе), и эти заболевания в ряде случаев встречаются в одной и той же семье. При этом факторы, которые обуславливают развитие различных вариантов аутоиммунного заболевания ЩЖ у лиц со сходной генетической

предрасположенностью, до настоящего времени остаются неизвестными.

## Генетические факторы

Конкордантность у однояйцевых близнецов по БГ составляет 20–30%, при этом роль генетической предрасположенности в ее патогенезе по сравнению с факторами окружающей среды достигает 80%. Риск развития заболевания для сиблингов составляет порядка 5–10%, при этом для HLA-идентичных сиблингов — только 7%, что значительно меньше, чем для однояйцевых близнецов, и свидетельствует о том, что гены комплекса HLA вносят весьма умеренный вклад в генетическую предрасположенность к БГ. Многие исследования выявили ассоциацию БГ с HLA-DR3 у лиц европеоидной расы и различные ассоциации других аллелей HLA для других этнических групп.

Вторым и на сегодняшний день последним геном, полиморфизм которого ассоциирован с БГ, является CTLA-4, кодирующий ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функцией которой является завершение иммунного ответа. У мышей, лишенных гена CTL-4, развивается лимфопролиферативное заболевание и ряд сдвигов в иммунной системе, свидетельствующих о важности этого гена для иммунной толерантности. Тем не менее ассоциация аллелей CTL-4 с БГ еще меньше, чем для HLA, и несколько отличается от других органоспецифических аутоиммунных заболеваний.

К настоящему времени описано много потенциальных локусов предрасположенности к БГ: они локализованы на хромосомах 14q31, 18q21, 20q11, Xq11 и Xq21. Международный консорциум по генетике заболеваний ЩЖ, который к настоящему времени заканчивает анализ более чем 700 пар сиблингов с аутоиммунными тиреопатиями, не подтвердил значимости связи ни одного из описанных ранее локусов с развитием БГ. В связи с этим остается сделать заключение о том, что генетическая предрасположенность действительно имеет большое значение в развитии БГ, но речь при этом идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор вносит незначительный вклад в общую сумму, в связи с чем его крайне трудно идентифицировать. Нам известны наиболее значимые по сегодняшним представлениям локусы (HLA-DR и CTLA-4), но ни один из них не может объяснить патогенез поражения ЩЖ.

## Факторы окружающей среды

Пациенты с БГ на стрессовые события в жизни, случившиеся в течение последнего года, указывают чаще, чем лица, включенные в контрольную группу, что все-таки не до конца убедительно свидетельствует о роли стресса в патогенезе этого заболевания.

Значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита, с одной стороны, может привести к увеличению заболеваемости тиреотоксикозом за счет декомпенсации функциональной автономии ЩЖ и, с другой — ускорить манифестацию БГ у предрасположенных лиц. Курение имеет слабую ассоциацию с увеличением заболеваемости БГ, но при этом является наиболее важным фактором риска манифестации и прогрессирования ЭОП. С научной позиции большой интерес представляют ятрогенные причины, способствующие развитию БГ. В частности, описано несколько случаев развития заболевания на фоне назначения иммуномодуляторов, таких как β-интерферон (β-IFN), и на фоне интенсивной антиретровирусной терапии (а в клинической практике необходимо дифференцировать БГ с тиреотоксической фазой цитокини-индуцированного тиреоидита, который на

фоне терапии препаратами интерферона развивается значительно чаще, чем БГ).

Не менее интересный пример — развитие БГ у трети пациентов с рассеянным склерозом, которые получают лечение моноклональными антителами к Т-клеткам. В этом случае в патогенезе БГ может иметь значение индукция аутоиммунного ответа за счет сдвига соотношения Th1/Th2 или изменения со стороны Т-регулирующих клеток. Другим примером индуцированного иммунологического сдвига в принципе могла бы быть одновременная ремиссия болезни Грейвса и аллергических заболеваний. Это свидетельствует о том, что усиленный Th2-ответ является неблагоприятным показателем. Эти данные и привлекают тем, что потенциально, вмешавшись в иммунорегуляторные процессы, можно было бы добиться ремиссии БГ, однако это несет скрытую угрозу индукции таких Th1-зависимых заболеваний, как рассеянный склероз и сахарный диабет 1 типа.

## Антитела к рецептору ТТГ

Сложившаяся на сегодняшний день номенклатура антител к рецептору ТТГ (ат-рТТГ) создала некоторую путаницу (табл. 1). Клонирование ат-рТТГ существенно продвинуло наши представления о принципах взаимодействия антигена и антитела и позволило создать значительно более совершенные тест-системы. Однако полное понимание структурных и функциональных взаимоотношений ат-рТТГ с самим рецептором не достигнуто в связи с тем, что отсутствуют моноклональные антитела к человеческому рТТГ. Кроме того, нет приемлемых для практики систем определения стимулирующих антител к рТТГ (в отличие от антител, которые просто могут связываться с рТТГ). Другая проблема заключается в том, что, несмотря на значительные усилия, предпринятые в этом направлении, на сегодняшний день отсутствует адекватная животная модель, которая бы в полной мере соответствовала БГ.

Рецептор ТТГ представляет собой молекулу, связанную с G-белком, которая состоит из 379 аминокислот эктодомена, 7 связанных с мембраной цепочек и короткого внутриклеточного хвоста. Сборка рецептора осуществляется за счет расщепления синтезированной на мембране единой цепочки на А- и В-субъединицы с потерей около 50 аминокислот с С-конца. Субъединица А образует большую часть эктодомена, а субъединица В — остаток рецептора, после чего они соединяются дисульфидными мостиками. Субъединица А в культуре тиреоцитов выдвигается над поверхностью и может быть выделена и химически стабилизирована в таком виде, в котором она будет реагировать с антителами и таким образом может быть использована для их определения.

Антитела, которые стимулируют рТТГ, связываются исключительно с N-концевым фрагментом его молекулы, а те антитела, которые блокируют рецептор, предотвращая его связывание с ТТГ, — исключительно с С-концевым фрагментом, при этом эпитопы для тех и для других антител в значительной мере накладываются друг на друга, а степень этого наложения может зависеть от конформационных изменений всего белка. Опубликованы данные о том, что может существовать и третий вариант связывания антител с рецептором, при котором антитело его связывает без каких-либо функциональных последствий. Следовательно, могут существовать антитела, которые в дальнейшем могут быть выявлены более новыми методами у пациентов, у которых старыми методами эти антитела ранее не определялись. Принимая во внимание возможность попеременной продукции различных вариантов ат-рТТГ, ста-

новится понятным, что рТТГ и антитела к нему обладают исключительными и необычными свойствами, изучение которых приблизит нас к выяснению патогенеза БГ.

## Другие компоненты иммунного ответа

При БГ в ЩЖ обнаруживается поликлональный Т-клеточный ответ, о чем свидетельствует микрогетерогенность транскриптов гена рецептора Т-лимфоцитов V. Причем речь идет о гетерогенности как Т-клеток, так и аутоантигенов ЩЖ. До 80% пациентов с болезнью Грейвса имеют антитела (и следовательно, CD4+ Т-клетки), которые реагируют с тиреоидной пероксидазой (ат-ТПО). С несколько меньшей частотой встречаются антитела к тиреоглобулину (ат-ТГ).

Вопреки изначальному предположению о том, что как при болезни Грейвса, так и при тиреоидите Хашимото часто обнаруживаются антитела к натрий-йодидному симпортеру, доля таких пациентов не превышает 30%. При этом такие антитела вряд ли имеют какое-либо функциональное значение в патологии, поскольку до сих пор отсутствуют данные об их трансплацентарном переносе.

Сама по себе ЩЖ является местом, где осуществляется синтез аутоантител, но только на поздних стадиях заболевания. При этом не вполне понятно, какой цитокиновый профиль — Th1 или Th2 — может экспрессироваться в ЩЖ, что, возможно, обусловлено большой продолжительностью и разнообразием аутоиммунного ответа. Сами клетки ЩЖ экспрессируют ряд провоспалительных молекул в ответ на действие цитокинов и сублетальных атак комплемента, которые могут происходить при БГ (антигены HLA класса II, молекулы адгезии и CD40). В результате сам тиреоидит может влиять на прогрессирование аутоиммунного процесса. Судя по всему, индивидуальные особенности регуляции этих взаимодействий являются как минимум одной из детерминант различного клинического течения БГ, в частности ее тяжести, степени увеличения ЩЖ и прогноза эффективности тиреостатической терапии.

## Клиническая картина

Классическая мерзебургская триада (зоб, тахикардия, экзофтальм), описанная еще Карлом Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов. Примерно 2/3 случаев БГ развивается в возрасте после 30 лет, не менее чем в 5 раз чаще — у женщин. В отдельных популяциях (жители Японии, Швеции) БГ почти в половине случаев манифестирует на протяжении первого года после родов.

Как указывалось, клиническая картина БГ определяется синдромом тиреотоксикоза, для которого характерны похудение, потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожь рук, а порой всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая усталость и ряд других симптомов, подробно описанных в литературе. В отличие от многоузлового токсического зоба, который связан с функциональной автономией ЩЖ, при БГ, как правило, имеет место короткий анамнез: симптомы развиваются и прогрессируют быстро и в большинстве случаев приводят пациента к врачу в течение 6–12 мес. У пожилых пациентов тиреотоксикоз любого генеза часто протекает олиго- или моносимптомно (вечерний субфебрилитет, аритмии) или даже атипично (анорексия, неврологическая симптоматика). При пальпаторном исследовании примерно у 80% пациентов удается выявить увеличение ЩЖ, порой весьма значительное.

— В ряде случаев при БГ на первое место