

## ЗНАЧЕНИЕ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д. Я. Шурыгин и К. А. Сидоров

*Клиника факультетской терапии (нач. — проф. В. А. Бейер) Военно-медицинской  
ордена Ленина академии им. С. М. Кирова*

В последние годы все большее внимание клиницистов и патологов начинает привлекать иммунопатология. Вопросы иммунологии при заболевании желез внутренней секреции, в частности при болезнях щитовидной железы, еще мало изучены. Мысль о возможности аутоиммунизации организма составными компонентами тиреоидной ткани впервые была высказана и экспериментально обоснована А. Ф. Маньковским (1902) и Н. Гончаруковым (1902). С помощью методов активной иммунизации животных им удалось вызвать продукцию цитотоксических антител (тиреотоксинов), приводивших к повреждению клеток щитовидной железы и нарушению ее функции. Двумя десятилетиями позже Гектоэн и сотр. (1923, 1925, 1927) доказали, что щитовидная железа содержит антиген — тиреоглобулин, обладающий органоспецифическими свойствами. Введение кроликам и другим животным гомологичного тиреоглобулина или солевого экстракта щитовидной железы с адьювантом Фрейнда приводит к образованию у них антител, направленных против тиреоглобулина или экстракта щитовидной железы (Витебский и сотр., 1955, 1956). Эти антитела являются истинными, и их присутствие легко обнаруживается обычными серологическими реакциями — преципитации и связывания комплемента. Особенно чувствительной оказалась реакция пассивной геммагглютинации с обработанными таннином эритроцитами по методу Бойдена (1951). Применяв эту методику, Витебский и соавт. (1957) обнаружили присутствие антител в 91% сывороток кроликов.

При гистологическом исследовании щитовидных желез иммунизированных животных [28] были выявлены характерные изменения. В ткани железы появлялась диффузная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, иногда эозинофилами. Фолликулы были уменьшены в размерах и содержали небольшое количество коллоида, распадающиеся лейкоциты и клетки слущенного эпителия. В некоторых участках отмечалось развитие фиброзной ткани.

Во многом идентичная гистологическая картина наблюдается и у людей при хроническом и подостром тиреоидитах. Учитывая это, а также наличие в сыворотке крови больных хроническим тиреоидитом Хашимото повышенного уровня  $\gamma$ -глобулинов и положительных флоккуляционных тестов [23], Ройтт, Дониак, Кэмпбелл и Хадсон (1956) предположили, что при данном заболевании вовлечены иммунологические механизмы. Для подтверждения этой гипотезы ими была выполнена реакция преципитации с сыворотками крови больных тиреоидитом Хашимото и экстрактами нормальных щитовидных желез человека и тиреоглобулином в качестве антигена. В сыворотке крови 7 из 9 больных с указанным заболеванием были найдены антитела (преципитины), специфически реагировавшие с экстрактами нормальных щитовидных желез. Антитела не выявлялись у здоровых людей, у больных микседемой, тиреотоксикозом и эутиреоидным узловатым зобом. Это позволяло рассматривать реакцию преципитации как диагностический тест при хроническом лимфоматозном тиреоидите и предположить, что причиной деструктивных

изменений в щитовидной железе при данном заболевании является внедрение тиреоглобулина в нее и появление аутоантител в циркулирующей крови.

Витебский и сотр. (1957) произвели серологическое обследование 12 больных тиреоидитом Хашимото. В сыворотке крови этих больных реакциями связывания комплемента, преципитации и пассивной гемагглютинации были обнаружены антитела, полностью специфичные к экстракту щитовидной железы. Они во всех отношениях соответствовали аутоантителам, находимым в экспериментах на животных.

Основываясь на этих работах и собственных данных, Ройтт и Дониак (1957) выдвинули гипотезу об аутоиммунной природе хронического лимфоматозного тиреоидита Хашимото. Вскоре она обрела много сторонников, особенно когда Витебским и соавт. (1957) была доказана возможность развития экспериментального тиреоидита у кроликов. Согласно этой гипотезе, тиреоглобулин в нормальном состоянии находится в фолликулах щитовидной железы и не попадает в общую циркуляцию, вследствие чего организм не обладает «иммунологической толерантностью» к тиреоглобулину, и антителообразующие клетки не вступают в контакт с этим белком в течение жизни плода. Малейшая травма или инфекция щитовидной железы способствует высвобождению тиреоглобулина в кровотоки. Когда он достигает соответствующих клеток, против него образуются антитела. С током крови они попадают в щитовидную железу и реагируют с ее клетками, вызывая повреждение их и еще большее высвобождение тиреоглобулина. Это, в свою очередь, приводит к дальнейшему образованию антител и к более значительному повреждению ткани щитовидной железы. Процесс развивается как цепная реакция и заканчивается полной деструкцией железы.

Эти первые исследования, выявившие наличие антител к тиреоглобулину в сыворотке крови больных тиреоидитом Хашимото, послужили началом серии работ по выяснению интимных механизмов возникновения и развития как тиреоидитов, так и некоторых других заболеваний щитовидной железы [9, 24, 30, 31]. Было убедительно показано, что у большинства больных тиреоидитом Хашимото в сыворотке крови появляются антитела против составных компонентов щитовидной железы человека. Кроме антител, направленных против тиреоглобулина, были обнаружены антитела против внутриклеточного антигена, происходящего, по-видимому, из эпителиальных клеток [31]. Наряду с этим, Палвертафт и соавт. (1959) показали, что сыворотка крови больных хроническим тиреоидитом Хашимото оказывает цитотоксическое действие на клетки щитовидной железы самого больного, а также на клетки тиреотоксических и нетоксических узловатых зобов. Этот цитотоксический агент, по мнению авторов, мог быть антителом, однако его действие не было идентичным ни комплементсвязывающему антителу против клеточного аутоантигена, ни преципитирующему антителу против тиреоглобулина.

Полученные нами данные могут служить подтверждением указанных выше работ. При помощи различных иммунологических тестов (реакций пассивной гемагглютинации, связывания антиглобулина и преципитации) нам удалось обнаружить анти tireoидные антитела у 10 из 11 больных лимфоматозным тиреоидитом Хашимото.

Антитела, находимые в сыворотке крови больных хроническим тиреоидитом, по-видимому, следует рассматривать как истинные аутоантитела по аналогии с выявляемыми при экспериментальном тиреоидите у животных. Для подтверждения этой точки зрения Витебский, Роуз и Шалмэн (1958) осуществили реакцию пассивной гемагглютинации с собственной тканью щитовидной железы больной. Сыворотка ее крови агглютинировала эритроциты, смешанные с экстрактом из ткани железы самой больной, так же как и с подобным экстрактом от другого лица. Согласно

наступил на протяжении первого года после операции. У большинства из этих больных речь шла об истинном рецидиве зоба, так как он возник у них после субтотальной струмэктомии (7 чел.). При отсутствии анти-тиреоидных антител рецидива в указанные сроки не было у 11 больных.

Многие отмечают большой процент положительных реакций при микседеме. Так, Ройтт и Дониак (1958) находили антитела у 83% больных микседемой, причем иммунологические тесты оказались особенно полезными в легких или ранних случаях тиреоидной недостаточности, когда другие функциональные тесты были сомнительными. Мы обнаружили анти-тиреоидные антитела у 18 из 32 больных гипотиреозом и микседемой. Эти данные подтверждают, что у некоторых больных в основе гипотиреоза и микседемы, как и хронического лимфоматозного тиреоидита, лежит аутоиммунизация организма составными компонентами ткани щитовидной железы. Не исключена возможность, что микседема представляет собой финальную стадию этого процесса, когда под влиянием анти-тиреоидных антител происходит полная деструкция и атрофия тиреоидной ткани.

О патогенетическом значении циркулирующих антител не существует единого мнения. Витебский (1957), Витебский и Роуз (1956), наблюдавшие появление изменений в щитовидной железе вслед за иммунизацией кроликов тиреоглобулином, утверждали, что патогенез хронического тиреоидита непосредственно связан с появлением антител против щитовидной железы, и рассматривали циркулирующие антитела как важный фактор в возникновении и прогрессировании заболевания. Ройтт и Дониак (1958) ставят под сомнение активную роль циркулирующих антител в развитии хронического лимфоматозного тиреоидита и считают, что антитела являются лишь отражением патологического процесса в щитовидной железе, а не его причиной. Им не удалось вызвать повреждение щитовидной железы у обезьян введением большого объема сыворотки от больного тиреоидитом Хашимото. Прибавление той же сыворотки к тканевой культуре щитовидной железы не оказывало цитотоксического действия на ее клетки. Однако дальнейшее изучение этого вопроса (Палвертафт и соавт., 1959) позволило найти такие условия, при которых сыворотки от больных тиреоидитом Хашимото оказывали цитотоксический эффект на клетки щитовидной железы.

Наиболее убедительным доказательством патогенетического значения антител в возникновении и развитии некоторых заболеваний щитовидной железы является обнаружение на ее клетках фиксированных аутоантител. В этом отношении большой интерес представляют исследования Уайта (1957), Лэндинга (1958) и др. Этим авторам удалось методом флуоресцирующих антител показать наличие фиксированных на клетках щитовидной железы антител. Мы использовали для выявления фиксированных антител прямую реакцию связывания антиглобулина по методу Штеффена. Она оказалась положительной у 14 из 43 больных токсическим зобом, у 4 из 29 больных эутиреоидным, у 2 из 5 больных лимфоматозным тиреоидитом Хашимото и у 1 больной из 5 с рецидивом зоба. Фиксированных антител не удалось обнаружить при исследовании 88 щитовидных желез, полученных от трупов случайно погибших здоровых людей или больных, не имевших тиреоидной патологии. Фиксированные аутоантитела следует, очевидно, считать в значительной степени ответственными за возникновение специфического патологического процесса в ткани железы и придавать им основное патогенетическое значение, так как обнаружение фиксированных антител обычно сочетается с инфильтрацией стромы щитовидной железы лимфоидными клетками, нередко с образованием в ней лимфоидных фолликулов. Указанные морфологические изменения являются, как известно, характерными для заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся иммунопатологическими сдвигами [1, 29].

Антитиреоидные антитела могут с большей или меньшей частотой обнаруживаться при многих формах патологии щитовидной железы, и их наличие нельзя считать патогномоничным только для хронического лимфоматозного тиреоидита Хашимото. По-видимому, любой процесс, повреждающий тканевые элементы щитовидной железы и высвобождающий ее антигены в кровотоки, может повести к появлению антител и возникновению аутоиммунного процесса. Последний становится клинически выраженным, когда вовлекается в этот процесс большая часть ткани щитовидной железы. Если при тиреоидите Хашимото не исключена возможность этиологического значения процессов аутоиммунизации, то при других формах патологии, по-видимому, правильнее расценивать развитие аутоиммунных сдвигов как явление вторичное, обусловленное либо гиперплазией ткани щитовидной железы, либо воспалением ее с чрезмерным поступлением тиреоглобулина в обоих случаях в общую циркуляцию. Следует подчеркнуть, что присоединение аутоиммунных процессов оказывает определенное влияние на клинику и дальнейшее течение того или иного заболевания щитовидной железы.

Приведенные выше данные о наличии аутоиммунизации при некоторых формах патологии щитовидной железы позволяют с новых позиций подойти к лечению этих заболеваний, в частности хронического лимфоматозного тиреоидита. В последние годы появились сообщения об очень хорошем эффекте от применения тиреоидина [2, 15], кортизона [9] или их комбинации [15]. Под влиянием лечения этими препаратами было отмечено значительное уменьшение размеров зоба в срок от 2 до 6 месяцев, а иногда и полное исчезновение его.

У больных тиреоидитом Хашимото мы применяли один тиреоидин или в сочетании с преднизолоном. У всех больных наблюдалось улучшение общего состояния и уменьшение размеров зоба в различные сроки лечения. При назначении только тиреоидина потребовался более значительный срок (около года) для уменьшения размеров щитовидной железы. Результативнее оказалась комплексная терапия тиреоидином и небольшими дозами преднизолона (10 мг в день), особенно если указанные гормональные препараты применялись длительно. Терапевтический эффект стероидных гормонов при лимфоматозном тиреоидите можно связать, вероятно, всего, с их лимфолитическим действием и тормозящим влиянием на выработку антител. Тиреоидин, очевидно, не только уменьшает тиреотропную активность гипофиза, но и связывает циркулирующие антитиреоидные антитела. Таким образом, у ряда больных тиреоидитом Хашимото хороший результат может оказать консервативная терапия одним тиреоидином или в сочетании с кортикостероидными препаратами. Это может избавить некоторых больных от операции и последующего развития гипотиреоза. Указанное лечение, однако, целесообразно применять у тех больных, у которых отсутствуют выраженные симптомы сдавления окружающих щитовидную железу органов и нет подозрения на злокачественное новообразование железы.

При токсических формах зоба у больных с положительными иммунологическими реакциями мы наблюдали хороший эффект под влиянием комплексного лечения тиреостатическими и кортикостероидными препаратами. Вместе с улучшением общего состояния, уменьшением симптомов тиреотоксикоза, размеров зоба и узлов у большинства больных отмечалось снижение титра антител. Более стойкое действие оказывало длительное применение указанных препаратов. Положительное влияние кортикостероидов у больных токсическим зобом с аутоиммунными сдвигами связано, очевидно, не только с угнетением выработки антитиреоидных антител, но и с тормозящим действием их на функциональную активность щитовидной железы [6].

У больных эутиреоидным зобом, осложненным иммунопатологическими процессами, длительная терапия тиреоидином (3—6—8 месяцев)



вызывала уменьшение зоба и узлов, причем у большинства больных нормализовались и иммунологические тесты.

Лечение указанными гормональными препаратами, по-видимому, более оправданно у больных диффузной формой токсического и эутиреоидного зоба. Поскольку узловатый зоб нередко подвергается малигнизации, оперативное лечение при нем следует считать наиболее целесообразным. Однако только оперативное вмешательство не может уменьшить или ликвидировать иммунопатологические сдвиги. Для борьбы с ними больным узловатым зобом, осложненным аутоиммунными процессами, в предоперационном периоде следует назначать комплексное лечение стероидными гормонами в сочетании с тиреостатическими препаратами или тиреоидином в зависимости от функциональной активности щитовидной железы. Мы полагаем, что это позволит во многих случаях избежать неблагоприятных последствий операции.

Иммунологические исследования имеют не только теоретическое, но и большое практическое значение. Они помогают значительно глубже понять патогенез некоторых заболеваний щитовидной железы, оказывают помощь в диагностике редких форм тиреоидной патологии (хронический лимфоматозный тиреоидит Хашимото) и позволяют проводить наиболее рациональное лечение. Учет иммунных нарушений даст возможность более глубоко изучить причины развития рецидивов зоба, нередко наблюдающихся даже после субтотальной резекции щитовидной железы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Золотаревский В. Б. Вестн. АМН СССР, 11. — 2. Клячко В. Р. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1958, 5. — 3. Маньковский А. Ф. Русский врач, 1902, 6; Русск. арх. патол., клинич. медицины и бактериол., 1902, т. 14, в. 1. — 4. Несын И. Н. К вопросу образования аутоантител при некоторых эндокринопатиях. В кн.: Вопросы иммунопатологии. Медгиз, М., 1963. — 5. Раскин А. М. Вестн. АМН СССР, 1963, 11. — 6. Скебельская Ю. Б. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1958, 5. — 7. Финкель И. И. Арх. патол., 1962, 6. — 8. Blizzard R. M., George J. H., Skillman T. G., Wheeler W. E. New Engl. J. Med., 1959, 260, 3, 112—116. — 9. Blizzard R. M., Hung W., Chandler R. W., Aceto T., Kyle M., Winship T. Ibid, 1962, 267, 20, 1015—1020. — 10. Boyden S. V. J. Exp. Med., 1951, 93, 2, 107—120. — 11. Cline M. J., Selenkow H. A., Brooke M. S. New Engl. J. Med., 1959, 260, 3, 117—121. — 12. Davidson T. C., Letton A. H. J. clin. Endocr., 1949, 9, 10, 980—985. — 13. Doniach D., Hudson R. V., Roitt I. M. Proc. roy. Soc. Med., 1957, 50, 11, 946—949. — 14. Doniach D., Roitt I. M. J. clin. Endocr. a. Metab., 1958, 17, 11, 1293—1304. — 15. Furr W. E., Crile G. J. clin. Endocr., 1954, 14, 1, 79—86. — 16. Gontscharukov N. Zbl. allg. Path. path. Anat., 1902, 13, 2, 121—124. — 17. Goudie R. B., Anderson J. R., Gray K. G., Clark D. H., Murray I. P. C., McNicol G. P. Lancet, 1957, 2, 7003, 976—979. — 18. Hall R., Saxena K. M., Owen S. G. Lancet, 1962, 2, 7269, 1291—1292. — 19. Hektoen L., Shulhof K. JAMA, 1923, 80, 6, 386—387. — 20. Hektoen L., Shulhof K. Proc. Nat. Acad. Sci., 1925, 11, 8, 481—484. — 21. Hektoen L., Fox H., Shulhof K. J. infect. Dis., 1927, 40, 641—646. — 22. Landing B. H., West C. D., Esselborn V. M. J. clin. Endocr. a. Metab., 1958, 18, 7, 792—793. — 23. Luxton R. W., Cooke R. T. Lancet, 1956, 2, 6934, 105—109. — 24. Owen S. G., Smart G. A. Lancet, 1958, 2, 7055, 1034—1035. — 25. Paine J. R., Terplan K. L., Rose N. R., Witebsky E., Egan R. W. Surgery, 1957, 42, 799—813. — 26. Pulvertaft R. J. V., Doniach D., Roitt I. M., Hudson R. V. Lancet, 1959, 2, 7096, 214—216. — 27. Roitt I. M., Doniach D., Campbell P. N., Hudson R. V. Lancet, 1956, 2, 6947, 820—821; Proc. roy. Soc. Med., 1957, 50, 11, 958—961; Lancet, 1958, 2, 7055, 1027—1033. — 28. Rose N. R., Witebsky E. J. Immunol., 1956, 76, 6, 417—427. — 29. Schade R. O. K., Owen S. G., Smart G. A., Hall R. J. clin. Pathol., 1960, 13, 6, 499—501. — 30. Stuart A. E., Allan W. S. A. Lancet, 1958, 2, 7036, 47. — 31. Trotter W. R., Belyavin G., Waddams A. Proc. roy. Soc. Med., 1957, 50, 11, 961—962. — 32. White R. G. Ibid, 1957, 50, 11, 953—954. — 33. Witebsky E., Rose W. R., Shulman S. J. Immunol., 1955, 75, 4, 269—281. — 34. Witebsky E., Rose N. R. J. Immunol., 1956, 76, 6, 408—416. — 35. Witebsky E., Rose N. R., Terplan K. L., Paine J. R., Egan R. W. JAMA, 1957, 164, 3, 1439—1447. — 36. Witebsky E. Proc. roy. Soc. Med., 1957, 50, 11, 955—958. — 37. Witebsky E., Rose N. R., Shulman S. Lancet, 1958, 1, 7025, 808—810.