

УДК 616.441-002-02-08

КОМИССАРЕНКО Ю.И., БОБРИК М.И.

 Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина  
 МЛ «ДИЛА», г. Киев, Украина

## АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ. НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И МЕНЕДЖМЕНТ

### По материалам 18<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology (Munich, May 2016)

**Резюме.** В статье представлены актуальные данные о влиянии наличия аутоантител на тактику ведения аутоиммунных заболеваний: аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета, состояния носительства антититреоидных и диабетассоциированных аутоантител, приведен алгоритм ведения беременных с наличием антител к тиреопероксидазе за 2016 год, подходы к оценке иммунного статуса у больных сахарным диабетом с наличием дефицита витамина D, описано влияние коррекции D-дефицита на иммунный статус при сочетанной эндокринной патологии.

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, диагностика.

Аутоиммунная патология в практике эндокринолога — сложная задача со многими неизвестными. Современная лабораторная диагностика с высокой степенью чувствительности позволяет выявлять аутоантитела при сахарном диабете (СД), аутоиммунном тиреоидите (АИТ), отслеживать десятки показателей иммунного статуса пациентов в процессе диагностического поиска и во время лечения. Однако неоспорим тот факт, что зачастую эффективных методов лечебного воздействия для уменьшения аутоагрессии в арсенале врача нет. В данной статье авторы раскрывают механизмы диагностической ценности определения аутоантител при эндокринной патологии, которые могут значимо повлиять на тактику ведения пациентов. Изучению этого вопроса украинские ученые уделяют внимание давно (Зак К.П., Маньковский Б.Н., Комиссаренко Ю.И.). Новые интересные данные были озвучены в мае этого года в Мюнхене перед обширной аудиторией эндокринологов Европы, собирающихся ежегодно на конгресс Европейского общества эндокринологов (ESE) [1]. Картина постепенно дополняется новыми «пазлами», улучшая наше понимание роли аутоиммунных процессов, формируется их прикладное значение.

#### Влияние аутоиммунной патологии щитовидной железы на гормональный статус при беременности

В проспективном когортном исследовании Liu et al. было наглядно показано, что уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) был одним из факторов,

ухудшающих прогноз вынашивания беременности при повышении содержания тиреотропного гормона (ТТГ) [2]. В данном исследовании приняли участие 3315 женщин на 4–8-й неделях гестации, с низким уровнем риска невынашивания. Оценивался уровень ТТГ, свободного тироксина (св. Т<sub>4</sub>), АТ-ТПО. Первичной конечной точкой было преждевременное прерывание беременности (ППБ). Итоги исследования представлены в табл. 1.

Риск невынашивания, согласно результатам данного исследования, увеличивается в 2 и более раза у беременных с положительным титром АТ-ТПО.

Согласно клиническому руководству АТА (2016) «Щитовидная железа и беременность», определены конкретные рекомендации по лечению гипотиреоза у беременных с учетом уровня аутоантител [1]. Прежде всего беременной строго рекомендовано проверять уровень АТ-ТПО при ТТГ более 2,5 мМЕ/л. После определения уровня антител алгоритм ведения беременной следующий.

Применение левотироксина предусмотрено:

1. При позитивных тестах на АТ-ТПО и ТТГ более 2,5 мМЕ/л.

Адрес для переписки с авторами:

Комиссаренко Юлия Игоревна

E-mail: julia\_komissarenko@hotmail.com

© Комиссаренко Ю.И., Бобрик М.И., 2016

© «Международный эндокринологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

**Таблица 1. Повышение риска невынашивания при позитивном тесте на антитела к тиреоидной пероксидазе**

ТТГ, мМЕ/л	АТ-ТПО, Ед/мл	Риск ППБ, %
0,3–2,5	–	2,2
0,3–2,5	+	5,5
2,5–5,2	–	3,5
2,5–5,2	+	10,0
5,2–10,0	–	7,1
5,2–10,0	+	15,2

2. При негативных тестах на АТ-ТПО и ТТГ выше триместрспецифических референсных значений.

Применение левотироксина строго рекомендовано:

1. При позитивных результатах исследования на АТ-ТПО и ТТГ выше триместрспецифических референсных значений.

2. При негативных результатах исследования на АТ-ТПО и ТТГ выше 10,0 мМЕ/л.

Терапия левотироксином не рекомендована: при негативных тестах на АТ-ТПО и ТТГ в пределах триместрспецифических референсных значений.

Таким образом, оценка титра антител, наряду с оценкой функции щитовидной железы, вошла в процедуру ведения беременных. Это произошло также по причине большей склонности беременных с позитивным титром антитиреоидных антител к бессимптомной гипотироксинемии. Это состояние — опасный риск рождения ребенка с более низким интеллектом. Также известным является факт, что для того, чтобы не пропустить изолированную гипотироксинемию, нельзя ограничиваться при обследовании беременной только ТТГ.

Нормальный уровень ТТГ у беременной — не всегда норма для плода. Достижение нормального уровня ТТГ в условиях повышенной потребности в йоде обеспечивается главным образом трийодтиронином ( $T_3$ ) по принципу обратной связи. Специфика внутриутробного становления центральной нервной системы — способность рецепторов нейроцитов эмбриона и плода связывать только  $T_3$ , который поставляют клетки нейроглии, локально дейодирующие периферический  $T_4$ , поступающий извне. Нейроциты инертны к эффекту экзогенного  $T_3$ . **Мозгу будущего ребенка нужен  $T_4$  матери [6]!** На фоне йодного дефицита (большинство территории Украины) синтезируется менее йодированный  $T_3$ , о чем «молчит материнский ТТГ, обманчиво усыпленный более активным  $T_3$ ».

В популяции женщин репродуктивного возраста антитиреоидные антитела встречаются в 8–14 % случаев.

Доказана связь наличия позитивных титров АТ-ТПО и антител к тиреоглобулину с повышением риска:

— развития гипотиреоза при беременности (с 2,6 до 4,3 %);

— гестационного диабета;

— постнатальной тиреоидной дисфункции;

— невынашивания беременности (увеличение риска в 3–5 раз);

— преждевременных родов;

— неудачных попыток использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Учитывая вышеприведенные факты, в клиническое руководство АТА (2016) «Щитовидная железа и беременность» был введен обязательный мониторинг антитиреоидных антител.

### Аутоиммунные механизмы в развитии сахарного диабета

Эти механизмы представлены выработкой диabetассоциированных аутоантител (ДААт) и рядом изменений цитокинов. В работах К.П. Зака, Б.Н. Маньковского, В.В. Поповой приведены основные нарушения [4]. Новые подходы к доклинической диагностике СД типа 1 (СД1) позволили определить группу детей с отягощенной наследственностью и прогнозируемым риском развития заболевания. Учеными было обследовано 450 практически здоровых нормогликемических детей и подростков в возрасте от 7 до 15 лет. Выявлено, что у 94 (26,7 %) из 366 детей с отягощенной наследственностью при не менее чем двукратном определении ДААт наблюдался повышенный их титр, преимущественно антител к глутаминоциклокарбоксилазе (GADA) и антитела к тирозинфосфатазе (IA-2A); у 49 (52,1 %) из них в период от 6 мес. до 12 лет ( $30,9 \pm 3,2$  мес.) отмечен клинический дебют СД типа 1. Из 272 (73,3 %) ДААт-отрицательных детей за этот же период СД типа 1 развился у одного ребенка, то есть в 0,8 % случаев. Определена формула сочетанной встречаемости и значений одновременно повышенных титров ДААт к островковым аутоантигенам, а именно **IA-2A + GADA**, что является **предиктором как продолжительности доклинической стадии развития СД типа 1, так и скорости дебюта.**

Установлено также **нарушение продукции цитокинов** (повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$  (интерлейкина-1 $\alpha$ ), ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-8 и ИЛ-16 при одновременном снижении концентрации ИЛ-4 в плазме крови) в качестве ключевых факторов патогенеза СД типа 1, обуславливающих как скорость дебюта СД типа 1, так и агрессивность его течения. Повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-16, ФНО- $\alpha$  и хемокина ИЛ-8 при снижении содержания цитокина ИЛ-4 в крови задолго предшествуют развитию СД типа 1 у детей с нормальным уровнем глюкозы при наличии ДААт, что следует учесть при разработке

методов предупреждения развития СД типа 1, специфически направленных на блокирование иммунных механизмов, участвующих с помощью цитокинов в разрушении бета-клеток [3].

## Факторы, влияющие на развитие аутоиммунных реакций при сахарном диабете

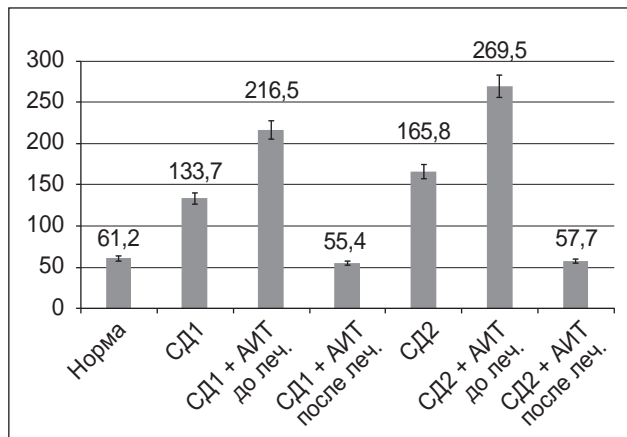
На сегодняшний день хорошо изучены механизмы влияния дефицита витамина D на формирование аутоиммунных реакций при эндокринной патологии. В работах Ю.И. Комиссаренко впервые глубоко проанализированы механизмы взаимосвязи D-дефицита и иммунных нарушений у больных с СД типа 1 и 2 (СД2), а также при сочетанной патологии — СД и АИТ [5].

Ниже приведены результаты влияния D-дефицита на содержание интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-10.

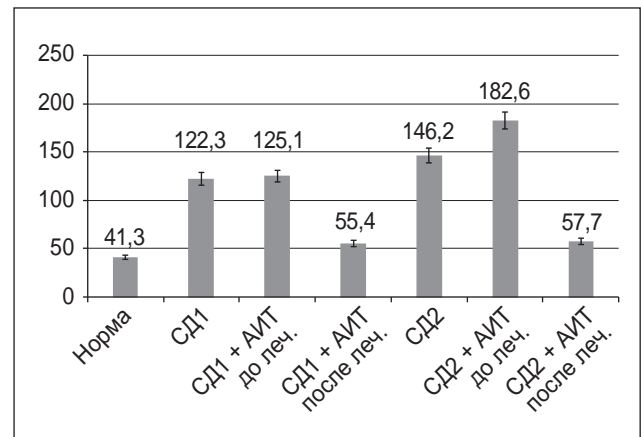
Получены следующие выводы:

1. Расширение наших знаний о роли витамина D в организме в норме и при патологии раскрывает перспективы его клинического использования при профилактике и лечении сахарного диабета с учетом положительного влияния витамина D на цитокины (путем ингибирования провоспалительных и стимуляции противовоспалительных).

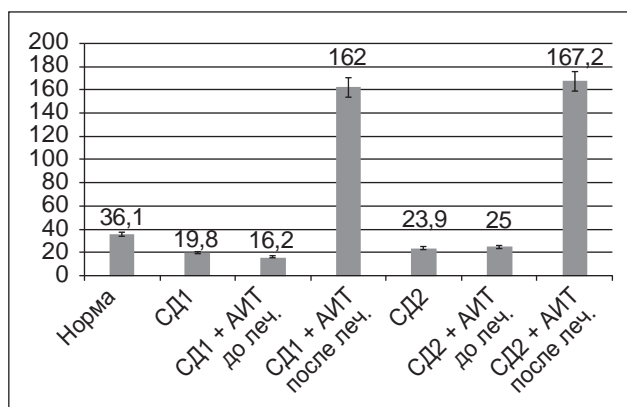
2. Наличие двух эндокринных заболеваний и выраженного дефицита витамина D ведет к возникновению дисбаланса в иммунном статусе пациентов, поддерживает аутоиммунный воспалительный процесс и создает условия для прогрессирования или преждевременного возникновения осложнений. Дальнейшие исследования, возможно, подтвердят необходимость дополнительного использования препаратов витамина D в профилактике и лечении полигландулярной патологии с целью коррекции метаболических и иммунологических сдвигов.



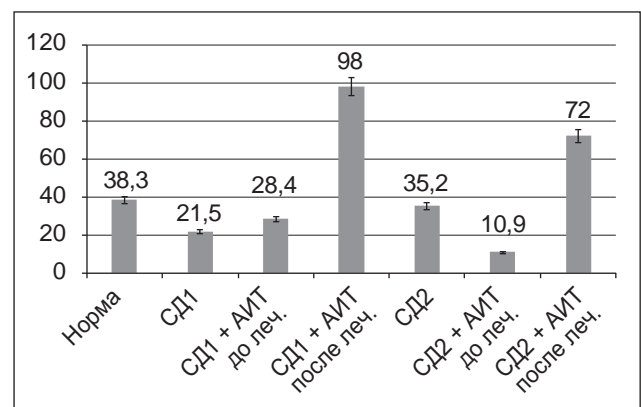
**Рисунок 1.** Оценка соотношения уровня цитокина (ИФН- $\gamma$ ) у пациентов с СД типа 1 и 2 в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом на фоне недостаточного обеспечения витамином D<sub>3</sub> и после использования препаратов витамина D<sub>3</sub>



**Рисунок 2.** Оценка соотношения уровня цитокина (ФНО- $\alpha$ ) у пациентов с СД типа 1 и 2 в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом на фоне недостаточного обеспечения витамином D<sub>3</sub> и после использования препаратов витамина D<sub>3</sub>



**Рисунок 3.** Оценка соотношения уровня цитокина (ИЛ-4) у пациентов с СД 1 и 2 типов в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом на фоне недостаточного обеспечения витамином D<sub>3</sub> и после использования препаратов витамина D<sub>3</sub>



**Рисунок 4.** Оценка соотношения уровня цитокина (ИЛ-10) у пациентов с СД типа 1 и 2 в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом на фоне недостаточного обеспечения витамином D<sub>3</sub> и после использования препаратов витамина D<sub>3</sub>

Данная научная работа положила начало новым возможностям оценки и коррекции аутоиммунных состояний в эндокринологии. Ученые всего мира ищут эффективные подходы к данной проблеме. Отдельная секция ESE 2016 была посвящена влиянию D-дефицита на иммунные механизмы, их нарушение и регуляцию. Актуальным является адекватный подбор дозы и разработка схемы назначения витамина D. Изучается долгосрочная перспектива.

Подводя итоги Европейского эндокринологического конгресса 2016 в области изучения аутоиммунных эндокринных заболеваний, констатируем значительное движение вперед экспериментальных и клинических исследований в раскрытии этого вопроса. В общие итоги стоит вынести следующее:

1. Наличие антитиреоидных аутоантител вносит изменения в тактику ведения женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность и беременных. Эти пациенты — в группе риска развития гипотиреоза, а при возникшей беременности — в группе риска ее преждевременного прерывания.

2. Характерные как для сахарного диабета, так и для аутоиммунного тиреоидита иммунологические нарушения усугубляются в условиях дефицита витамина D.

3. Учитывая иммуномодулирующее воздействие витамина D, его положительное влияние на уровень цитокинов — ингибирование провоспалительных эффектов и стимуляцию противовоспалительных, можно говорить о целесообразности дальнейшего изучения этого вопроса в клинике. Широко изуча-

ется вопрос о наличии благотворного воздействия коррекции D-дефицита на выраженность аутоиммунной реакции при сочетании тиреоидной патологии и сахарного диабета.

## Список литературы

1. *Materials of 18<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, Munich, May 2016.*
2. *2016 Clinical Guidelines on Thyroid & Pregnancy/will be published in EJE, 2016.*
3. *Вміст діабетасоційованих аутоантитіл до острівцевих аутоантигенів (IA-2A, GADA, IAA) на доклінічній і ранній клінічній стадіях розвитку цукрового діабету 1-го типу / В.В. Попова // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2015. — № 2. — С. 138-146.*
4. *Уровень циркулирующих цитокинов и хемокинов в доклиническую и раннюю клиническую стадии развития сахарного диабета 1А типа / Попова В.В., Зак К.П., Маньковский Б.Н. // Терапевтический архив. — 2010. — № 10. — С. 10-15.*
5. *Комісаренко Ю.І. Вітамін D: потенціал клінічних рішень у практиці ендокринолога. Роль дефіциту вітаміну D в розвитку порушень різних видів обміну при цукровому діабеті // Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. — 2014. — № 3. — С. 16-22.*
6. *Бобрик М.И. Взаимное влияние тиреоидного углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы // Международный эндокринологический журнал. — 2015. — № 3 (67). — С. 35-40.*

Получено 11.05.16 ■

Комісаренко Ю.І., Бобрик М.І.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна  
МЛ «ДІЛА», м. Київ, Україна

### АУТОІМУННІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ЕНДОКРИННІЙ ПАТОЛОГІЇ. НОВИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ І МЕНЕДЖМЕНТ За матеріалами 18<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology (Munich, May 2016)

**Резюме.** У статті подано актуальні дані щодо впливу наявності аутоантитіл на тактику ведення аутоімунних захворювань: аутоімунного тиреоїдиту, цукрового діабету, стану носійства антитиреоїдних і діабетасоційованих аутоантитіл, наведений алгоритм ведення вагітних із наявністю антитіл до тиреопероксидази за 2016 рік, підходи

до оцінки імунного статусу у хворих на цукровий діабет із наявністю дефіциту вітаміну D, описано вплив корекції D-дефіциту на імунний статус при поєднаній ендокринній патології.

**Ключові слова:** аутоімунні захворювання, аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет, діагностика.

Komissarenko Yu.I., Bobryk M.I.

National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine  
Medical Laboratory «DILA», Kyiv, Ukraine

### AUTOIMMUNE DISORDERS IN ENDOCRINE PATHOLOGY. A NEW LOOK ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT ACCORDING TO THE MATERIALS OF 18<sup>th</sup> EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY (MUNICH, MAY 2016)

**Summary.** The paper presents the current data on the effect of the presence of autoantibodies on the management of autoimmune diseases: autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus, states of carriage of antithyroid and diabetes-associated autoantibodies, 2016 algorithm for the management of pregnant women with antibodies to thyroid peroxidase, approaches to the assessment of the

immune status in patients with diabetes mellitus and the presence of vitamin D deficiency, describes the impact of the correction for D-deficiency on the immune status at concomitant endocrine diseases.

**Key words:** autoimmune diseases, autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus, diagnosis.