

УДК 616.441-002.52:575.1:612.017.1

БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ

Душанова Г.А.¹,
Зиядуллаев Ш.Х.²,
Камалов З.С.³

¹Самаркандский государственный университет имени Шарофа Рашидова

²Самаркандский филиал ташкентского Международного Университета
КИМЕ

³Институт иммунологии и геномики человека АНРУз

Аннотация. Болезнь Грейвса представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание щитовидной железы, характеризующееся гиперпродукцией тиреоидных гормонов вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона. Заболевание сопровождается развитием синдрома тиреотоксикоза, поражением сердечно-сосудистой, нервной, мышечной и костной систем, а также экстратиреоидными проявлениями, включая эндокринную офтальмопатию, претибиальную микседему и тиреоидную акропатию. В статье рассмотрены современные данные об эпидемиологии, этиологии, иммуногенетических механизмах развития болезни Грейвса, роли генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, особенностях аутоиммунного процесса и клинической картины заболевания. Представлены современные представления о патогенезе болезни, основанные на взаимодействии генетических, иммунологических и внешнесредовых факторов.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, аутоиммунные заболевания, рецептор ТТГ, антитела к рецептору ТТГ, эндокринная офтальмопатия

Болезнь Грейвса (Graves' disease) является наиболее частой причиной стойкого гипертиреоза и представляет собой системное аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система начинает вырабатывать аутоантитела против рецепторов тиреотропного гормона рТТГ. В отличие от других заболеваний щитовидной железы, при болезни Грейвса аутоантитела не разрушают клетки железы, а, наоборот, стимулируют их функциональную активность, что приводит к неконтролируемому синтезу тироксина Т4 и трийодтиронина Т3 [7].

Исторически заболевание впервые было описано ирландским врачом Робертом Джеймсом Грейвсом в 1835 году, а спустя несколько лет немецким терапевтом Карлом Адольфом фон Базедовым. Именно поэтому в мировой литературе используются два названия болезни Грейвса и болезнь Базедова. Несмотря на традиционное использование в странах СНГ термина «диффузный токсический зоб», современная эндокринология рассматривает данную патологию значительно шире. Заболевание представляет собой системный аутоиммунный процесс, который затрагивает не только щитовидную железу, но и многие органы и ткани организма [5].

По данным международных исследований, ежегодная заболеваемость болезнью Грейвса составляет 30-200 случаев на 100 000 населения. Заболевание встречается преимущественно среди лиц молодого и среднего возраста, наиболее часто в возрасте 30-50 лет. Женщины страдают данной патологией значительно чаще мужчин. Соотношение женщин и мужчин достигает 10-20:1, что объясняется особенностями гормональной регуляции и иммунного ответа женского организма. В регионах с достаточным потреблением йода болезнь Грейвса является основной причиной тиреотоксикоза. В йододефицитных регионах ее распространенность несколько ниже вследствие высокой частоты функциональной автономии щитовидной железы [9].

Согласно данным Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association, ETA), болезнь Грейвса является наиболее распространенной причиной гипертиреоза в регионах с достаточным йодным обеспечением, составляя около 60-80 % всех случаев тиреотоксикоза. Распространенность заболевания в европейской популяции достигает 1-1,5 %, а ежегодная заболеваемость варьирует от 20 до 50 новых случаев на 100 000 населения. Женщины болеют в 5-10 раз чаще мужчин, преимущественно в возрасте 30-60 лет. В настоящее время болезнь Грейвса рассматривается как мультифакторное заболевание, возникающее вследствие взаимодействия наследственной предрасположенности и факторов окружающей среды [1].

Наиболее значимыми генетическими факторами считаются изменения в локусах HLA-DR3 и CTLA4, участвующих в регуляции иммунного ответа. Ген CTLA4 кодирует белок, обеспечивающий завершение иммунной реакции и поддержание иммунологической толерантности. Полиморфизмы данного гена приводят к нарушению контроля активности Т-лимфоцитов и создают условия для развития аутоиммунного процесса. Кроме того, описаны потенциальные локусы предрасположенности на хромосомах 14q31, 18q21, 20q11, Xp11 и Xq21, однако вклад каждого из них относительно невелик. Исследования однояйцевых близнецов

показывают, что наследуемость заболевания достигает 70-80 %, однако реализация генетической предрасположенности зависит от воздействия внешних факторов. Наиболее значимыми внешними факторами риска считаются, психоэмоциональный стресс, курение, избыточное поступление йода, вирусные инфекции, беременность и послеродовой период, применение иммуномодулирующих препаратов, терапия интерферонами, высокоактивная антиретровирусная терапия [3].

Особое место занимает курение, которое значительно повышает вероятность развития эндокринной офтальмопатии и ухудшает прогноз заболевания. Ключевым звеном патогенеза является образование тиреостимулирующих иммуноглобулинов антител к рецептору тиреотропного гормона TRAb. Связываясь с рецепторами ТТГ, эти антитела постоянно стимулируют тиреоциты независимо от уровня тиреотропного гормона гипофиза. В результате активируются внутриклеточные сигнальные каскады увеличивается синтез тироксина и трийодтиронина, усиливается захват йода, ускоряется пролиферация тиреоцитов, развивается гиперплазия щитовидной железы [2].

В патогенезе также участвуют CD4+ Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. Большую роль играют цитокины IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-17. Они поддерживают хроническое воспаление и усиливают продукцию аутоантител. Современные исследования показывают существование нескольких типов антител, стимулирующие, блокирующие, нейтральные. Наибольшее клиническое значение имеют именно стимулирующие антитела, вызывающие развитие тиреотоксикоза [9].

У большинства пациентов одновременно определяются антитела, к тиреоидной пероксидазе (Anti-TPO), к тиреоглобулину (Anti-Tg). Эти иммунологические маркеры отражают выраженность аутоиммунного воспаления. Повышенная концентрация тироксина и трийодтиронина приводит к активации практически всех обменных процессов организма. Под влиянием тиреоидных гормонов возрастает основной обмен, увеличивается потребление кислорода тканями, ускоряется синтез белков, активируется липолиз, усиливается гликогенолиз, повышается теплопродукция, стимулируется работа сердечно-сосудистой системы. Базальный обмен может увеличиваться на 30-80 %, вследствие чего развивается выраженный энергетический дефицит [5, 8].

Классическая клиническая триада болезни Грейвса включает диффузное увеличение щитовидной железы, тиреотоксикоз, эндокринную офтальмопатию [4].

Однако полный симптомокомплекс наблюдается примерно у 50 % пациентов. Наиболее характерными проявлениями являются снижение массы тела при сохраненном или повышенном аппетите, тахикардия, ощущение сердцебиения,

повышенная потливость, непереносимость жары, эмоциональная лабильность, раздражительность, бессонница, тремор пальцев рук, мышечная слабость, быстрая утомляемость, снижение физической работоспособности. У большинства пациентов симптомы развиваются быстро в течение 6-12 месяцев, что отличает болезнь Грейвса от токсического многоузлового зоба. Одной из наиболее характерных особенностей болезни является поражение тканей орбиты. Эндокринная офтальмопатия проявляется экзофтальмом, диплопией, отеком век, слезотечением, ощущением инородного тела, ограничением движений глаз [4, 5].

У небольшой части пациентов развивается претибиальная микседема, обусловленная накоплением гликозаминогликанов в коже передней поверхности голени. Еще реже встречается тиреоидная акропатия, сопровождающаяся утолщением пальцев кистей и стоп. Диагноз болезни Грейвса основывается на комплексной оценке клинических, лабораторных и инструментальных данных. Основные лабораторные показатели, снижение уровня ТТГ, повышение свободных Т4 и Т3, выявление антител к рецептору ТТГ, определение Anti-TPO и Anti-Tg. Ультразвуковое исследование позволяет выявить увеличение объема железы, снижение эхогенности и усиление кровотока. При необходимости проводится скintiграфия щитовидной железы [6].

Болезнь Грейвса представляет собой сложное системное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит нарушение иммунологической толерантности и образование стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона. Генетическая предрасположенность, иммунологические нарушения и воздействие факторов окружающей среды совместно определяют развитие заболевания и особенности его клинического течения. Современные достижения молекулярной иммунологии позволили значительно расширить представления о патогенезе болезни, что способствует совершенствованию методов ранней диагностики, прогнозирования и разработки персонализированных подходов к лечению. Изучение иммунологических механизмов болезни Грейвса остается одним из наиболее перспективных направлений современной эндокринологии и клинической иммунологии.

Литература:

1. Kahaly G. J., Bartalena L., Hegedüs L., et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism // European Thyroid Journal.- 2018. -Vol. 7, No. 4. -P. 167-186.- DOI: 10.1159/000490384.

2. Macejová Z., Benhatchi K., Lazúrová I. Chronic autoimmune thyroiditis and connective tissue system diseases // Vnitřní Lékařství. - 2006. - Vol. 52, No. 9. - P. 801-804.
3. Radziszewski M., Kuś A., Bednarczyk T. Genotype-phenotype correlations in Graves' disease // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2023. - Vol. 37, № 2. - Art. 101745. - DOI: 10.1016/j.beem.2023.101745.
4. Sacerdoti G., Severino R. Autoimmunity and ocular pathology: critical review // Clinica Terapeutica. - 1979. - Vol. 89, № 4. - P. 339-363.
5. Struja T.M., Kutz A., Fischli S., et al. Personalised immunomodulating treatments for Graves' disease: fact or fiction? // Swiss Medical Weekly. - 2017. - Vol. 147. - Art. w14476.
6. Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease // Cells. - 2023. - Vol. 12, № 6. - Art. 918.
7. Viola N., Colleo A., Casula M., et al. Graves' disease: is it time for targeted therapy? A narrative review // Medicina (Kaunas). - 2025. - Vol. 61, № 3. - Art. 500.
8. Wang L., Wang F.S., Gershwin M.E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update // Journal of Internal Medicine. - 2015. - Vol. 278, № 4. - P. 369-395.
9. Weetman A.P. Autoimmune thyroid disease // Autoimmunity. - 2004. - Vol. 37, № 4. - P. 337-340.