

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО И АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССОВ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Канд. мед. наук А. В. МУЖИЧУК, проф. Т. Н. ПОПОВСКАЯ, проф. Н. И. АФАНАСЬЕВА

### IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF NEOPLASTIC AUTOIMMUNE PROCESSES IN THE THYROID GLAND

A. V. MUZHICHUK, T. N. POPOVSKAYA, N. I. AFANASIEVA

*Харьковский государственный медицинский университет,  
Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины, Харьков, Украина*

**Описаны особенности иммунограмм больных с неопластической, аутоиммунной и сочетанной (рак на фоне АИТ) тиреоидной патологией. Высказано предположение о роли аутоиммунного процесса в механизме ускользания опухоли от иммунного надзора путем блокирования антителами опухоль-ассоциированных антигенов.**

*Ключевые слова: аутоиммунная тиреоидная патология, рак щитовидной железы.*

The peculiarities of immunograms of the patients with neoplastic autoimmune and combination (cancer against a background of AIT) thyroid pathology are described. The authors hypothesize about the role of autoimmune processes in the mechanism of the tumor escape from the immune control by means of blocking tumor-associated antigens by the antibodies.

Key words: autoimmune thyroid pathology, thyroid cancer.

Отмечаемый в последние годы рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) привел к возникновению целого ряда социально-экономических и медицинских проблем не только в Украине, но и других странах мира [1]. В онкологической статистике РЩЖ стал самостоятельной статистической единицей. В среднем он составляет 1–2,2% всех злокачественных новообразований [2, 3].

Начиная с 1990 г. в Украине отмечается рост заболеваемости РЩЖ, особенно среди детского населения [4, 5]: она возросла с 0,6 на 100 тыс. населения в 1981 г. до 3,8 на 100 тыс., а в некоторых регионах — до 9,6 на 100 тыс. в 1997 г., т. е. более чем в 6 раз [6]. Стандартизованный показатель заболеваемости РЩЖ в Украине в 2000 г. составил 4,1:100 тыс. населения, женского — 6,2, мужского — 1,7:100 тыс. [7]. В соответствии с данными Госкомстата (2003), общее количество больных РЩЖ в 2002 г. составляло 2061, 4,3:100 тыс. населения, женщин — 6,5, мужчин — 1,7:100 тыс. Заболеваемость РЩЖ в мире колеблется в границах 4–9:100 тыс. в год [8].

Трудности диагностики этого рака связаны с тем, что он протекает на фоне или под маской доброкачественных заболеваний щитовидной железы, причем взгляды исследователей относительно частоты их перерождения в рак не совпадают, а нередко диаметрально противоположны.

Имеются сообщения о сочетании хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и РЩЖ [9–11].

АИТ был фоновым заболеванием у 15,9% больных дифференцированными формами РЩЖ [12]. Сочетание АИТ и рака отмечается у 1,9% больных, оперированных по поводу тиреоидной патологии, и у 9,4–28% оперированных по поводу тиреоидного рака [13, 14]. Среди больных, оперированных по поводу солитарных узлов и зоба Хашимото, рак был диагностирован у 25–32% [15].

Сочетание аутоиммунного и неопластического процессов, по-видимому, не случайно, так как несмотря на разные этиологические факторы и патогенетические механизмы, конечным результатом этих процессов является нарушение баланса между пролиферацией и апоптозом.

Известно, что клеточный цикл и процесс деления клетки находятся под строгим контролем сложной системы регуляции. Координация прохождения клеточного цикла через фазу роста (G1) и фазу синтеза (S) осуществляется циклинами в соединении с циклинзависимыми киназами. Одним из идентифицированных семейств ингибиторов циклинзависимых киназ является CIP/KIP (p21, p27, p57), гиперэкспрессия которых позволяет клетке при повреждении проходить через критические точки клеточного цикла, что служит одним из отличительных признаков злокачественной опухоли. Интересно, что при тиреоидите Хашимото, одним из классических аутоиммунных заболеваний, установлена повышенная экспрессия p27 в эпителиальных тиреоидных клетках, и на основании этого делается

вывод, что p27 не является эксклюзивным ингибитором циклинзависимых киназ при опухолях [16], и его гиперэкспрессия играет определенную роль в пролиферативных процессах при тиреоидите Хашимото. Кроме того, установлено, что в клетках папиллярной карциномы щитовидной железы, эмбриональных клетках и при тиреоидите Хашимото в тимоцитах обнаруживается повышенная экспрессия p63. На основании изучения данного феномена был сделан вывод, что тиреоидит Хашимото и папиллярный рак могут быть связаны этиологически, поскольку оба заболевания инициируются одной и той же популяцией полипотентных p63-позитивных эмбриональных стволовых клеток [17, 18]. Таким образом, имеются данные о генетических аналогиях при аутоиммунном тиреоидите и неопластическом процессе, приводящих к неконтролируемой пролиферации.

В то же время ряд генов, тесно связанных с пролиферацией и канцерогенезом, также ассоциирован с апоптозом. Апоптоз — нормальный процесс элиминации лишних клеток в ходе пролиферации и дифференцировки, опухолевых при неопластическом, аутореактивных иммунных клеток при аутоиммунном процессах. Информация о структуре компонентов системы апоптоза заложена в геноме и передается из поколения в поколение. Всю систему апоптоза можно условно разделить на три части: первая — это совокупность мембранных рецепторов, способных воспринимать экзогенные проапоптотические сигналы. Вторая — комплекс цитоплазматических посредников, передающих сигнал к эффекторным рецепторам. Третья — эффекторная часть системы апоптоза, активация которой приводит к апоптозной гибели клетки. Одним из наиболее изученных рецепторов апоптоза является Fas-рецептор (CD95), экспрессия которого обнаружена как на активированных и аутореактивных лимфоцитах, так и на некоторых других активно пролиферирующих клетках (эпителий, карцинома и др.)

Таким образом, наличие отдельных общих генетических характеристик аутоиммунного тиреоидита и злокачественных новообразований щитовидной железы, общность патологических процессов: нарушение баланса между пролифе-

рацией и апоптозом и участие в этих процессах иммунных механизмов вызывает два вопроса. Первый — отражаются ли некоторые общие механизмы развития аутоиммунной и неопластической патологии щитовидной железы в результатах иммунологического обследования больных? Второй — можно ли выделить отдельные закономерности изменений в лабораторных показателях при АИТ, РЩЖ и их сочетаниях?

С целью решения этих вопросов нами были обследованы 35 больных в возрасте 37–62 лет с различной патологией щитовидной железы, требовавшей хирургического лечения. Гистологически у 11 из них был выявлен рак: папиллярный — у 7, фолликулярный — у 4. Распределение по стадиям: T1N0M0 — 3, T2N0M0 — 7, T3N0M0 — 1. У 16 больных установлен диагноз АИТ (узловая форма), у 8 выявлен рак на фоне АИТ (папиллярный у 6, фолликулярный у 2), из них T1N0M0 — 1, T2N0M0 — 7.

Шести больным РЩЖ произведена тиреоидэктомия, четырем — субтотальная резекция щитовидной железы, одному — гемиструмэктомия с резекцией перешейки и медиальной части противоположной доли. В группе больных АИТ субтотальная резекция щитовидной железы выполнена 7, гемиструмэктомия — 5, резекция доли — 4 пациентам. Из больных РЩЖ на фоне АИТ тиреоидэктомия выполнена двум, субтотальная резекция щитовидной железы — шести.

Для исследования системы иммунитета применяли метод иммунофлюоресцентной микроскопии с использованием панели моноклональных антител («Клоноспектр», Россия). Определяли количество CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-цитотоксические), CD25+ (рецепторы к интерлейкину-2), CD95+ (FAS-антиген), CD20+, HLA-DR (активированные клетки).

Результаты лабораторного иммунологического исследования первичных больных представлены в таблице.

Из данных таблицы видно, что у больных РЩЖ отмечался низкий уровень CD3, CD4, CD8 и CD20 на фоне незначительного повышения CD25 и индекса стимуляции (CD4/CD8) при высоком уровне экспрессии CD95 и нормальном HLA-DR.

**Иммунологические показатели у больных с различной патологией щитовидной железы (в %)**

Показатель	Норма	Рак	АИТ	Рак на фоне АИТ
CD3	65–79	52,3±6,2	76,2±2,1	53,1±3,4
CD4	34–44	39,1±3,4	43,2±2,8	42,8±2,2
CD8	19–27	17,6±3,8	20,2±3,4	15,3±3,1
CD4/CD8	1,6–2,0	2,22±0,16	2,13±0,11	2,80±0,12
CD25	0	1,03±0,06	6,11±1,42	4,41±1,33
CD95	0	4,14±1,2	4,23±0,8	2,21±0,13
HLA-DR	7–21	14,1±0,2	19,3±2,4	29,5±3,1
CD20	3–15	7,11±0,12	27,14±1,21	19,22±0,84

При АИТ наблюдалось высокое содержание общих Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4). При этом значительная экспрессия рецептора CD25 при нормальной экспрессии HLA-DR говорит об активации эффекторных клеток, а повышенное содержание В-лимфоцитов (CD20) — о направленности иммунного ответа в сторону антителообразования, что и является характерным для аутоиммунного процесса.

В иммунограмме больных, у которых рак протекал на фоне АИТ, отмечалось низкое содержание общих Т-лимфоцитов (CD3) при нормальном количестве CD4, сниженном CD8 и нормальном CD20. Обращает на себя внимание высокий уровень HLA-DR и CD25 при незначительно повышенной экспрессии CD95. Таким образом, сравнение трех вариантов иммунограмм свидетельствует об их существенных различиях.

Известно, что CD3-лимфоциты, находящиеся в состоянии покоя, характеризуются относительно высоким уровнем экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и низкой экспрессией рецептора CD95, т. е. неактивированные Т-лимфоциты очень устойчивы к программированной гибели. Активация антигенными структурами, в том числе и аутоантигенами, способствует повышению экспрессии молекул активации HLA-DR, рецепторов к интерлейкину-2 (в том числе и CD25), которые, ускоряя процессы пролиферации, стимулируют апоптотическую гибель лимфоцитов через Fas-рецептор. В отличие от этого, В-лимфоциты менее чувствительны к апоптозу при активации антигенраспознающего рецептора, так как они не могут осуществлять иммунный ответ без поддержки CD4, что имеет большое значение в блокировании аутоиммунного процесса при апоптотической гибели Т-хелперов. Следует указать еще на тот факт, что Т-хелперы I порядка, которые способствуют развитию эффекторных механизмов при опухолевом росте, более чувствительны к апоптозу, чем Т-хелперы II порядка, стимулирующие антителообразование при аутоиммунном процессе.

Эти данные позволяют предложить следующую трактовку результатов иммунологического обследования больных РЩЖ и АИТ. У больных

РЩЖ иммунограмма, по-видимому, отражает один из известных механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора путем апоптоза иммунокомпетентных клеток, так как отмечается снижение количества всех субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) и невысокое содержание В-лимфоцитов (CD20), что косвенно свидетельствует о Т-клеточной направленности иммунного ответа через Т-хелперы I порядка. В то же время иммунограмма больных АИТ характеризуется повышенным количеством CD3 и CD20 при нормальном содержании CD4 и CD8. При этом отмечается высокая экспрессия рецепторов к интерлейкину-2 (CD25), умеренная экспрессия HLA-DR и невысокая экспрессия CD95, т. е. в данном случае, по-видимому, имеет место активация иммунной реакции в направлении антителообразования, что характерно для аутоиммунного процесса со сниженной готовностью к апоптозу.

При наличии злокачественной опухоли на фоне АИТ в иммунограмме больных отмечаются еще более выраженное увеличение количества В-лимфоцитов и значительно повышенная активность рецепторов HLA-DR, а также CD25, т. е. имеются основания предположить, что развитие иммунной реакции идет по гуморальному типу. А резкое снижение количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) при незначительной экспрессии CD95 позволяет предположить отсутствие иммунного ответа на наличие опухолевых клеток. Такая ситуация при условии стартовой активности антителообразования в результате аутоиммунного процесса может привести к развитию другого механизма ускользания опухоли от иммунного надзора — путем блокирования антителами опухольассоциированных антигенов.

В заключение следует отметить, что развитие злокачественной опухоли на фоне АИТ, по-видимому, имеет генетические корни. Как аутоиммунный, так и неопластический процесс отражаются в результатах иммунологического обследования больных. При сочетании той и другой патологии преимущественное влияние на иммунологические показатели оказывает аутоиммунный процесс как более реактивный и менее подвергнутый апоптозу.

#### Литература

1. Плешков В. Г., Корнев С. В., Тугай В. В. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы // Рос. онкол. журн.— 2002.— № 5.— С. 49–55.
2. Пачес А. И., Протт Р. М. Рак щитовидной железы.— М.: Центр внедрения достиж. науки и техники, 1995.— 370 с.
3. Богданова Т. И., Безверхая Т. П. Распространенность и патоморфологическая характеристика индуцированных радиацией новообразований щитовидной железы у детей и подростков // Клини. хирургия.— 1994.— Т. 40, № 3.— С. 55–59.
4. Богданова Т. И., Безверхая Т. П. Распространенность и патоморфологическая характеристика индуцированных радиацией новообразований щитовидной железы у детей и подростков // Клини. хирургия.— 1994.— Т. 40, № 12.— С. 56–60.
5. Частота рака щитовидной железы и ее эпидемиологические детерминанты: Роль ионизирующего излучения / Н. Д. Тронько, В. П. Богуславский, А. Е. Присяжнюк, Е. В. Большова // Пробл. эндокринологии.— 1994.— Т. 40, № 3.— С. 55–59.
6. Статистика раку в Україні 1992–1997 рр. / З. П. Федоренко, А. Н. Міщенко, Л. О. Гулак та ін. // Нац. канцер-реєстр України.— К., 1998.— 117 с.
7. Рак в Україні, 2000–2001: Захворюваність, смертність,

- показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох та ін. // Бюл. нац. канцер-реєстру України.— К., 2002.— 117 с.
8. 18F-FDG-PET in the follow-up of thyroid cancer / P. Lind, E. Kresnik, G. Kumnig et al. // Acta Med. Austriaca.— 2003.— Vol. 30, № 1.— P. 17–21.
  9. Анохин Б. М. Современная диагностика и хирургическое лечение хронического аутоиммунного тиреоидита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1980.— 24 с.
  10. Мышкин К. И., Блуштейн Г. А., Лагун М. А. Диагностика рака щитовидной железы при токсическом зобе и хроническом тиреоидите // Сов. медицина.— 1981.— № 11.— С. 92–94.
  11. Thyroid carcinoma presenting as an acute or subacute relapsing thyroiditis / J. Nemes, V. Zamrazil, S. Vana et al. // Radiobiol., Radiother.— 1982.— Vol. 23, № 1.— P. 88–89.
  12. Шевченко С. И., Сивожелезов А. В., Шевченко Р. С. Сравнительная характеристика заболеваемости раком щитовидной железы по материалам клиники // Клин. хирургия.— 1993.— № 7–8.— С. 39–41.
  13. Аутоиммунный тиреоидит и рак щитовидной железы / Ю. М. Михайлов, Ф. А. Абрамова, М. Н. Димова, Е. П. Худякова / Сов. медицина.— 1983.— № 4.— С. 101–104.
  14. Привалов В. А., Сопрыкин А. А. Некоторые особенности рака щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом // Вестн. хирургии им. Грекова.— 1986.— Т. 136, № 1.— С. 53–56.
  15. Океанова Т. А., Виотченко С. Л., Броштейн М. Э. Аденокарциномы щитовидной железы и зоб Хашимото // Пробл. эндокринолог.— 1990.— № 6.— С. 17–23.
  16. p27 Kip 1 protein expression in Hashimoto's thyroiditis / G. Troncone, A. Iaccarorino, A. Caleo et al. // J. Clin. Pathol.— 2003.— Vol. 56(8)— P. 587–591.
  17. Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and Hashimoto's thyroiditis: A stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis / D. E. Burstein, C. Nagi, B.Y. Wang, P. Unger // Hum. Pathol.— 2004.— 35(4)— P. 465–473.
  18. Expression of p53 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: A pathobiologic link? / P. Unger, M. Ewart, B.Y. Wang et al. // Hum. Pathol.— 2003.— Vol. 34(8)— P. 764–769.

Поступила 25.12.2006