

# Синдром тиреотоксикоза аутоиммунного генеза (клинический случай и обзор литературы)

М.В.Алташина<sup>1</sup>, Е.А.Панфилова<sup>1</sup>, М.А.Терехова<sup>2</sup>, Е.А.Трошина<sup>1✉</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ troshina@inbox.ru

Синдром тиреотоксикоза может иметь разную этиопатогенетическую основу. Проведение дифференциальной диагностики иммунных и неиммунных форм тиреотоксикоза имеет принципиально важное значение для планирования тактики лечения. В статье приводится описание клинического наблюдения пациентки с болезнью Грейвса, течение которой сопровождается вариабельностью антител к рецептору тиреотропного гормона, достигшей стойкой ремиссии на фоне консервативной терапии тиреостатиками. Клиническое наблюдение дополнено обзором литературы, обобщающим данные о механизмах, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы или их потенцирующих.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, хронический аутоиммунный тиреоидит, тиреотропный гормон гипофиза, антитела к рецептору тиреотропного гормона.

**Для цитирования:** Алташина М.В., Панфилова Е.А., Терехова М.А., Трошина Е.А. Синдром тиреотоксикоза аутоиммунного генеза (клинический случай и обзор литературы). Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 52–58. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.52-58

## Clinical case

### Autoimmune thyrotoxicosis syndrome (clinical case and literature review)

М.В.Алташина<sup>1</sup>, Е.А.Панфилова<sup>1</sup>, М.А.Терехова<sup>2</sup>, Е.А.Трошина<sup>1✉</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of the Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ul'ianova, d. 11;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1

✉ troshina@inbox.ru

#### Abstract

Thyrotoxicosis syndrome may have different ethiopathogenesis. Differential diagnosis of immune and non-immune thyrotoxicosis forms is crucial for treatment tactics development. The article describes a clinical case of female patient with Graves disease characterized with thyrotropic hormone receptor antibodies variability, who went into sustained remission against the background of conservative therapy with thyrostatics. The clinical impression is complemented with literature review that summarizes data on mechanisms that underlie thyroid gland autoimmune disease development or activate it.

**Key words:** thyroid gland, thyroid gland autoimmune disease, Graves disease, thyrotoxicosis, chronic autoimmune thyroiditis, pituitary gland thyrotropic hormone, thyrotropic hormone receptor antibodies.

**For citation:** Altashina M.V., Panfilova E.A., Terekhova M.A., Troshina E.A. Autoimmune thyrotoxicosis syndrome (clinical case and literature review). Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 52–58. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.52-58

Тиреотоксикоз – клинический синдром, обусловленный негативным влиянием стойкого избытка тиреоидных гормонов на организм. Основной причиной тиреотоксикоза (80–85% случаев) среди лиц молодого и среднего возраста является болезнь Грейвса (БГ). Это аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител (АТ) к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), которые стимулируют синтез гормонов щитовидной железы (ЩЖ) и развитие синдрома тиреотоксикоза. Женщины заболевают в 10–20 раз чаще [1]. Помимо клинической картины тиреотоксикоза характерными симптомами БГ являются лабораторное подтверждение тиреотоксикоза (подавленный ТТГ, высокие уровни свободных тироксина – Т<sub>4</sub> и/или трийодтиронина – Т<sub>3</sub>), высокий уровень АТ к рТТГ и классических АТ к ткани ЩЖ (АТ к тиреопероксидазе – ТПО, АТ к тиреоглобулину – ТГ), как правило, диффузное увеличение ЩЖ, диффузное усиление захвата радиофармпрепарата по данным скинтиграфии ЩЖ, наличие экстрагиреидных аутоиммунных заболеваний (эндокринная офтальмопатия – ЭОП, претибиальная микседема, акропатия) [1–3].

В России в качестве первого метода лечения БГ наиболее часто используют терапию тиреостатическими препаратами, при этом опыт отечественной эндокринологии и дан-

ные зарубежных авторов показывают, что примерно в 70% случаев лечение БГ должно быть радикальным (оперативное лечение или радиоактивный йод) [1, 2]. Так, в США порядка 60% эндокринологов выбирают радиоiodтерапию для лечения пациентов с впервые выявленным тиреотоксикозом [4]. Консервативная терапия приводит к стойкой ремиссии заболевания лишь у 30–40% пациентов. Высокий титр АТ к рТТГ и большой объем ЩЖ на момент окончания приема тиреостатических препаратов являются неблагоприятными прогностическими факторами в плане развития рецидива, обычно в течение первых 2 лет [1, 5, 6].

Причиной тиреотоксикоза может быть и другое распространенное заболевание ЩЖ – хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ). Заболевание также в 4–5 раз чаще поражает женщин, чем мужчин. Существует два механизма развития тиреотоксикоза при ХАИТ: деструктивный и связанный с транзитной выработкой АТ к рТТГ. Как правило, тиреотоксикоз при ХАИТ не выходит за рамки субклинического – сниженный уровень ТТГ на фоне нормальной цифр свободных Т<sub>4</sub> и/или Т<sub>3</sub> – и не имеет развернутой клинической картины [1].

На основании сказанного можно предположить, что дифференциальная диагностика БГ и ХАИТ не должна вызывать сложностей. Однако в некоторых случаях поста-



новка диагноза может быть затруднительна. Ниже представлен случай клинического наблюдения пациентки, обратившейся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с клинической картиной тиреотоксикоза, описано ее лечение на протяжении 1,5 года, прослежена динамика заболевания.

### Клинический случай

Пациентка Н., 34 года, считает себя больной с ноября 2013 г., когда впервые появились слабость, потливость, тремор рук, сердцебиение до 100 уд/мин, повышение артериального давления до 145/90 мм рт. ст., произошло снижение массы тела на 5 кг, без изменения образа жизни и питания. При обследовании по месту жительства в январе 2014 г. показатели в общем анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови, коагулограмме были в пределах нормы; в гормональном анализе крови – ТТГ < 0,002 мМЕ/л (0,25–3,5), свободный  $T_4$  – 44,1 пмоль/л (9,0–20,0), свободный  $T_3$  – 18,2 пмоль/л (2,5–5,5), АТ к ТПО – 95,0 МЕ/мл (1,6–19), АТ к рТТГ – 20,2 МЕ/мл (<1,0), витамин 25(ОН)D – 8,0 нг/мл (>30,0 нг/мл); на электрокардиограмме – ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 102 уд/мин.

При осмотре и обследовании в стационаре: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, рост – 164 см, масса тела – 61 кг, индекс массы тела – 22,7 кг/м<sup>2</sup>, артериальное давление – 137/90 мм рт. ст., пульс – 92 уд/мин. Клинических данных, подтверждающих наличие ЭОП, не получено. Наследственность по аутоиммунным заболеваниям ЩЖ (АЗЩЖ) не отягощена, случаев других аутоиммунных патологий в семье нет. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ: объем 26,5 мл, структура неоднородная, эхогенность снижена, васкуляризация усилена.

На основании результатов обследования поставлен диагноз: основное заболевание – БГ, тиреотоксикоз средней степени тяжести в фазе декомпенсации; сопутствующее заболевание – дефицит витамина D.

Учитывая небольшой объем ЩЖ, пациентке было предложено лечение радиоактивным йодом. Однако пациентка отказалась от радикального лечения в пользу консервативной терапии. Были назначены тиамазол (30 мг/сут) и

бисопролол (2,5–5 мг/сут). Кроме того, учитывая выраженный дефицит витамина D, рекомендован прием холекальциферола по 7000 МЕ в день [7]. На фоне лечения самочувствие пациентки улучшилось, частота пульса и артериальное давление пришли в норму. При динамическом контроле общего и биохимического анализов крови показатели оставались в пределах референсных значений.

В дальнейшем с февраля 2014 г. доза тиамазола постепенно снижалась, и с марта назначена терапия по схеме «блокируй и замещай»: тиамазол 15 мг/сут, L-тироксин 25 мкг/сут; в апреле доза тиамазола уменьшена до 10, затем до 5 мг/сут. Прием препаратов продолжался до февраля 2015 г.

На протяжении всего времени лечения пациентка регулярно контролировала концентрации ТТГ, свободных  $T_4$  и  $T_3$  в крови. Результаты представлены на рис. 1.

Данные многих авторов свидетельствуют о том, что у пациентов с АЗЩЖ часто выявляется дефицит витамина D, не исключено, что этот феномен лежит в основе ряда патогенетических механизмов развития АЗЩЖ, о чем будет сказано ниже. Наблюдаемая нами пациентка регулярно контролировала уровень витамина 25(ОН)D в крови (рис. 2).

Учитывая недостаточный прирост уровня 25(ОН)D в крови за 8 нед приема корректирующей дозы холекальциферола (с 8,0 до 17,7 нг/мл), пациентка продолжила принимать 7000 МЕ/сут препарата до мая 2014 г. с последующим переходом на 1000 МЕ/сут [7].

В феврале 2015 г. по данным анализа крови: ТТГ – 2,8 мМЕ/л (0,25–3,5), свободный  $T_4$  – 13,7 пмоль/л (9,0–20,0), свободный  $T_3$  – 4,2 пмоль/л (2,5–5,5), АТ к ТПО – 187,0 МЕ/мл (1,6–19), АТ к рТТГ < 1,0 МЕ/мл (<1,0), 25(ОН)D – 52,0 нг/мл. При повторном УЗИ ЩЖ (у того же специалиста): объем 21,7 мл, структура неоднородная, эхогенность снижена, васкуляризация усилена. Учитывая лабораторно и клинически подтвержденную стойкую компенсацию тиреотоксикоза, длительность терапии, нормальные показатели тиреоидных гормонов и АТ к рТТГ в крови, терапия, проводимая по схеме «блокируй и замещай», была отменена.

В мае 2015 г. при повторном осмотре состояние пациентки было удовлетворительным, жалобы отсутствовали. В анализе крови: ТТГ – 1,8 мМЕ/л (0,25–3,5), свободный  $T_4$  – 14,5 пмоль/л (9,0–20,0), свободный  $T_3$  – 4,4 пмоль/л (2,5–5,5), АТ к рТТГ < 1,0 МЕ/мл (<1,0), 25(ОН)D – 49,0 нг/мл.

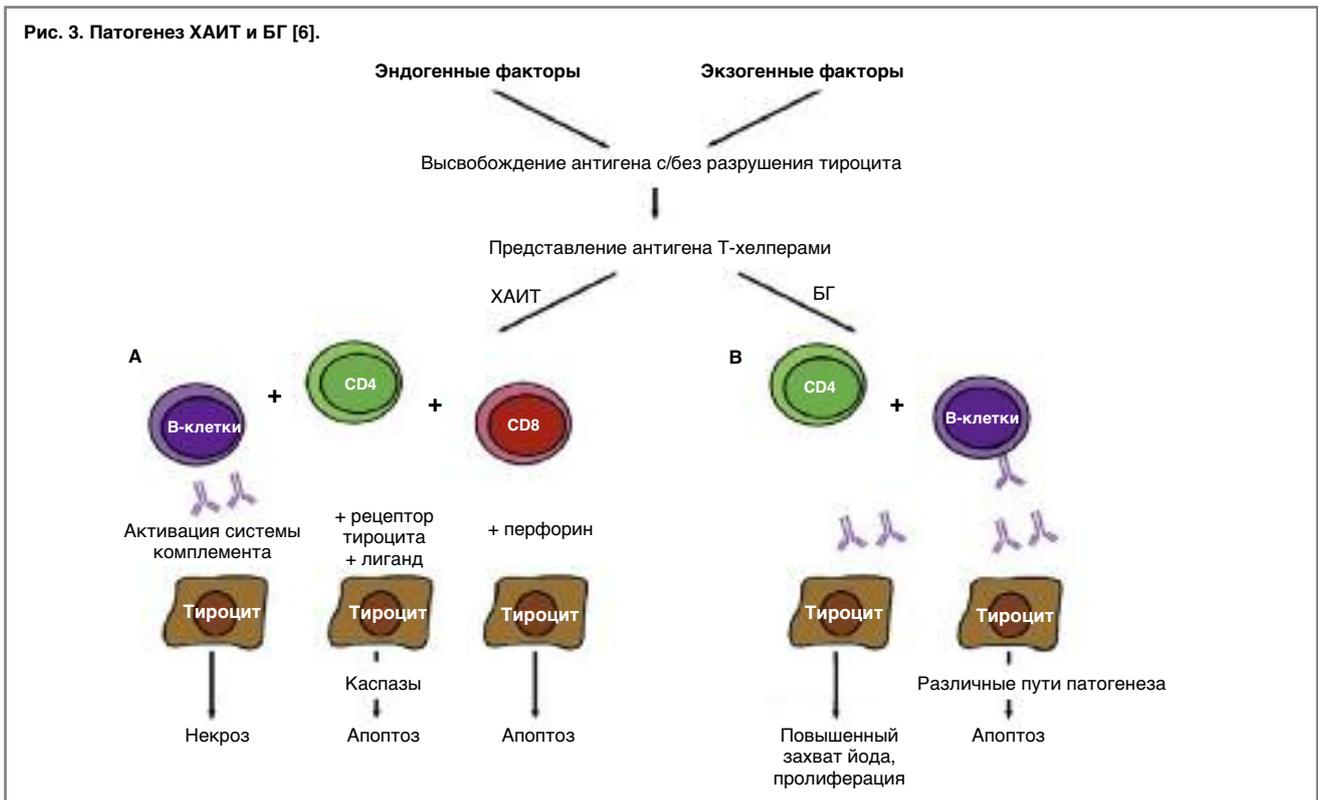
Пациентка продолжает регулярно контролировать уровни ТТГ, тиреоидных гормонов и АТ к рТТГ в крови, показатели остаются в норме. По данным УЗИ ЩЖ сохраняются признаки аутоиммунного заболевания, объем ЩЖ постепенно уменьшается – в ноябре 2017 г. составил 16,8 мл.

### Обсуждение

Особенностью данного клинического наблюдения является полная нормализация уровня АТ к рТТГ в крови у пациентки с тиреотоксикозом на фоне роста АТ к ТПО. В связи с этим возникают трудности в постановке диагноза. Возможно, изначально имели место два АЗЩЖ – БГ и ХАИТ, и причиной тиреотоксикоза была БГ. За время тиреостатической терапии по каким-то причинам произошло прекращение выработки АТ к рТТГ, вследствие чего тиреотоксикоз купировался. Или у пациентки был и остается ХАИТ с транзиторной выработкой АТ к рТТГ в начале заболевания. Наличие АТ к ТПО менее специфично, чем АТ к рТТГ. По данным E.Fröhlich и соавт., АТ к рТТГ выявляют в 90% случаев у пациентов с БГ и у лишь у 10% – с ХАИТ, в то время как АТ к ТПО встречаются более чем у 80% лиц с ХАИТ и БГ [6]. Кроме того, нельзя исключить и тиреотоксикоз в результате деструкции ткани ЩЖ. Обычно в подобных ситуациях наблюдается субклинический тиреотоксикоз без развернутой картины, однако у нашей пациентки отмечались выраженные симптомы.

Несмотря на многочисленные исследования, точный механизм развития АЗЩЖ до конца не ясен. Снижение им-

Рис. 3. Патогенез ХАИТ и БГ [6].



мунной толерантности является фактором, способствующим развитию ХАИТ и БГ, при этом характер запускаемой аутоиммунной реакции различный у двух заболеваний. Предполагают, что в основе патогенеза ХАИТ лежат снижение функции регуляторных Т-клеток, повышенная активность фолликулярных Т-хелперов (CD4), изменение профиля образующихся в тироцитах микроРНК и разрушение тироцитов с выделением фрагментов ДНК [8]. Двухцепочечная ДНК, высвобождаемая из ядер поврежденных тироцитов, может переходить в соседние клетки или поглощаться Т-хелперами, что индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкин – ИЛ-12, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и CD40L) и активацию В-клеток. АТ, секретируемые В-клетками, осаждаются на базальной мембране фолликула ЩЖ, активируют систему комплемента и тем самым индуцируют апоптоз и некроз тироцитов. Кроме того, CD4 Т-клетки рекрутируют цитотоксические Т-клетки (CD8), которые вызывают гибель тироцитов [9].

Выделяют несколько вариантов ХАИТ: фиброзный, фиброзный атрофический (болезнь Орда), а также иммуноглобулин (Ig)G<sub>4</sub>-тиреоидит [10]. Тиреоидит Риделя в настоящее время считают одним из признаков системного фиброэрозоза, а не самостоятельным заболеванием ЩЖ. И наоборот, тиреоидит, связанный с IgG<sub>4</sub>, признан новой разновидностью АЗЩЖ. IgG<sub>4</sub>-тиреоидит характеризуется более частым развитием у мужчин, наличием субклинического гипотиреоза и более высокими уровнями АТ к ЩЖ по сравнению с остальными тиреоидитами [11]. Атрофическая форма чаще встречается при ХАИТ с увеличением ЩЖ. Хотя обе формы приводят к гипотиреозу, они отличаются типами участвующих аутоантител и иммунного ответа (гуморальный и клеточный). При тиреоидите Орда преобладают ингибирующие АТ к ЩЖ. Эти АТ блокируют образование циклического аденозинмонофосфата, а также синтез ДНК, индуцированный ТТГ, и поглощение йодида [12].

В отличие от ХАИТ, основную роль в патогенезе БГ, как предполагают, играют Т-хелперы и В-лимфоциты. CD4 Т-клетки вырабатывают цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) и активируют В-лимфоциты, расположенные в ЩЖ, которые начинают продуцировать АТ к рТТГ.

Происходят пролиферация тироцитов, ускорение метаболизма ЩЖ, повышение активности ТПО, усиленный захват йодида из плазмы и уменьшение удержания йодида в ЩЖ [13]. После удаления ЩЖ выработка АТ прекращается (рис. 3).

Кроме того, существуют смешанные механизмы развития как у БГ, так и у ХАИТ, и, хотя заболевания имеют разные фенотипы, БГ и ХАИТ могут сосуществовать в одной и той же ЩЖ, а у ряда пациентов наблюдается переход от одного заболевания к другому [14].

Этиология АЗЩЖ до конца неизвестна. Причины, способствующие развитию АЗЩЖ, подразделяют на экзогенные и эндогенные. Кроме того, выделяют факторы, оказывающие противоположные эффекты на развитие БГ и ХАИТ или имеющие протективный эффект в отношении АЗЩЖ. Умеренное потребление алкоголя, например, снижает вероятность заболевания БГ и ХАИТ; лица, полностью отказавшиеся от алкоголя, имеют в 2,7 раза выше риск заболеть АЗЩЖ. Механизмы защитного эффекта не ясны [15]. Курение, по данным A.Ueno и соавт., снижает риск развития ХАИТ путем подавления выработки АТ к ТПО и ТГ, в то же время способствуя развитию БГ. Возможным механизмом является изменение фенотипа дендритных клеток, которые участвуют в активации и дифференцировке Т-лимфоцитов [16]. Стресс, наоборот, является провоцирующим фактором развития БГ, но не ХАИТ [15].

Основными экзогенными причинами возникновения АЗЩЖ являются инфекции, воздействие определенных веществ и радиоактивного излучения; среди эндогенных причин определяющее значение имеют пол и генетические особенности.

### Экзогенные факторы

Йод необходим для нормального функционирования ЩЖ, однако хронический избыток йода (1000 мкг и более в день) увеличивает иммуногенность ТГ. Йод может поступать в организм в виде молекулярного йода (I<sub>2</sub>), йодида натрия и калия (NaI и KI), йодата натрия (NaIO<sub>3</sub>); кроме того, он входит в состав липидов и белков, содержащих йодидные фрагменты (йодтирозин, йодолактон). В состав йодсодержащих препаратов входит либо йодид, либо

смесь I<sub>2</sub> и йодида. Продукты, такие как рыба и морские водоросли, содержат в основном I<sub>2</sub> в количестве от 1,6 мкг/г до 2,9 мг/г. В человеческом организме в среднем присутствует 25–50 мг йода, 50–70% которого хранится в экстрацеллюлярных тканях, преимущественно в слюнных железах и желудочно-кишечном тракте. В крови I<sub>2</sub> транспортируется как йодид и может входить в клетки, которые экспрессируют натрий-йодный симпортер. Только определенные клетки, например клетки рака молочной железы (РМЖ), могут принимать I<sub>2</sub> за счет облегченной диффузии. I<sub>2</sub> и йодид отличаются между собой антиоксидантными свойствами; I<sub>2</sub> обладает в 10 раз большим антиоксидантным потенциалом, чем аскорбиновая кислота и в 50 раз больше, чем йодид. Несмотря на их различные физиологические эффекты, повышенные концентрации всех форм йода могут индуцировать или усугублять образование АТ к ЩЖ. Кроме того, избыточное потребление I<sub>2</sub> также может вызывать оксидативный стресс благодаря усиленной активации ТПО [6]. Как результат – повреждение мембраны и высвобождение внутриклеточных антигенов, что может привести к экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) тироцитами и запустить воспаление. Другие эффекты включают увеличение созревания дендритных клеток, числа Т-клеток, продуцирования АТ В-клетками и повышение секреции цитокинов [17]. Все это способствует развитию АЗЩЖ.

Инфекционные агенты, в первую очередь вирусы, такие как гепатиты С (НСV) и Е, парвовирус, краснуха, герпес 1-го типа, Эпштейн–Барр, могут быть вовлечены в патогенез АЗЩЖ. Выделение ИЛ-8 клетками ЩЖ, инфицированными НCV, было продемонстрировано в культуре клеток [18]. Энтеровирусы идентифицированы в тканях ЩЖ. Предполагается, что перекрестные реакции АТ к *Yersinia enterocolitica* с рТТГ индуцируют симптомы БГ [19]. Этот эффект объясняют молекулярной мимикрией, в основе которой лежит активация аутореактивных Т- и В-клеток перекрестно реагирующими эпитопами инфекционного возбудителя [20]. Энтеропатия (синдром негерметичной кишки) с повышенной кишечной проницаемостью и инфильтрацией интраэпителиальными лимфоцитами, предположительно, увеличивает риск развития АЗЩЖ [21]. Хотя контакт с патогенными и комменсальными вирусами и бактериями может спровоцировать проявление БГ и ХАИТ, отсутствие инфекций (называемое «гипотеза гигиены») также увеличивает риск развития аллергических и аутоиммунных заболеваний [22].

Эпидемиологические исследования показали, что у людей, подвергшихся воздействию токсинов, таких как полиароматические углеводороды, повышаются уровни циркулирующих АТ к ТПО и ТГ. Кроме того, лекарственные препараты, например лития, провоцируют развитие АЗЩЖ (амиодарон-, литий-, интерферон- $\alpha$ -, цитокининдуцированные тиреоидиты). Радиация (применяемая для лечебных целей или в результате техногенных катастроф) может вызвать повреждение тироцитов и стимулировать развитие АЗЩЖ путем выделения антигенов ЩЖ (радиационно-индуцированный тиреоидит) [6].

### Эндогенные факторы

Генетическая предрасположенность обуславливает до 79% случаев развития БГ; наличие антигипотиреоидных АТ выявлено у 73% близнецов. Считается, что антигены II комплекса гистосовместимости (HLA II) могут содержать до 20% генетических факторов риска. Полиморфизм в HLA II DR3 предрасполагает к БГ, тогда как для ХАИТ были зарегистрированы различные аллели HLA, такие как DR3, DR5, DQ7, DQB1, DQw7 и др. [23].

Не менее важный эндогенный фактор – половая принадлежность. Частота встречаемости любых аутоиммунных заболеваний у женщин значительно выше, чем у мужчин,

и АЗЩЖ – один из характерных примеров. Лежащие в основе механизмы до конца не изучены. Женщины имеют такое же количество лимфоцитов, что и мужчины, при этом уровень вырабатываемых В-клетками АТ гораздо выше. Кроме того, у женщин гуморальный и клеточный иммунные ответы выражены сильнее, более высокие уровни CD4 Т-клеток после иммунизации и более низкая восприимчивость к различным бактериальным инфекциям [24]. Одной из причин наблюдаемых различий может быть иммуномодулирующее действие эстрогенов. Известно, что лимфоциты имеют рецепторы к эстрогенам, тестостерону и прогестерону. Эстрогены снижают соотношение CD4/CD8 Т-клеток и цитотоксичность натуральных киллеров (НК-клетки), активируют и увеличивают выживаемость В-клеток, секрецию IgM и IgG. Прогестерон оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования макрофагов, производства оксида азота и образования интерферона- $\gamma$  НК-клетками [25].

Кроме того, более высокая распространенность аутоиммунных заболеваний у пациенток со структурными дефектами X-хромосомы и кариотипом XO предполагает решающую роль X-хромосомы в аутоиммунных реакциях. У женщин одна из двух X-хромосом инактивирована в каждой клетке; как правило, в соотношении 50:50 для отцовской и материнской. Однако у некоторых женщин наблюдается искаженная инактивация, которая может привести к недостаточно высоким уровням специфических антигенов, чтобы вызвать аутоагрессивность. Нарушение инактивации X-хромосомы было обнаружено у женщин с БГ и ХАИТ [26].

Потеря участков Y-хромосомы, вероятно, несет те же последствия, что и X-хромосомы. Структурные нарушения в Y-хромосоме выявлены у пациентов с БГ и ХАИТ и сопровождаются снижением уровня тестостерона. Несколько генов Y-хромосомы являются гомологами X-хромосомы с соответствующими иммунными функциями, поэтому их потеря может приводить к срыву иммунотолерантности [6].

Изменения иммунного фона при беременности – еще один фактор, предрасполагающий к развитию аутоиммунных заболеваний. Известно, что у пациенток с АЗЩЖ при беременности происходят увеличение количества регуляторных Т-клеток и снижение уровня АТ против ЩЖ. Это снижение обычно является кратковременным; повышение наблюдается уже через 6 нед после родов [27]. В послеродовом периоде возрастает риск возникновения БГ, а послеродовой тиреоидит (ПРТ) у ряда пациенток переходит в АЗЩЖ [28]. Одной из предполагаемых причин провоцирующего влияния беременности на развитие аутоиммунных заболеваний может быть эмбриональный микрохимеризм – явление, когда клетки плода передаются матери. Фетальные клетки были обнаружены, в частности, у пациентов с АЗЩЖ [29]. Чем больше сходство эмбриональных клеток с материнскими, тем более вероятно, что они могут опосредовать такие реакции.

Результаты недавних исследований позволяют также предполагать наличие взаимосвязи между уровнем витамина 25(ОН)D в крови и аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, болезнь Крона, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет типа 1 (СД 1) и, возможно, АЗЩЖ [5]. Метаанализ 20 исследований случай-контроль, проведенный J.Wang и соавт., показал, что у пациентов с АЗЩЖ дефицит витамина 25(ОН)D встречается чаще, чем у лиц без патологии ЩЖ [30].

Согласно D.Kim, у лиц с недостаточностью витамина D частота встречаемости ХАИТ и БГ значимо выше. В ходе исследования у 776 пациенток были определены уровни витамина 25(ОН)D, ТТГ, свободных Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>, АТ к ТПО, АТ к рТТГ в крови, проведено УЗИ ЩЖ. Сниженным считали показатель 25(ОН)D < 75 нмоль/л. Было выявлено, что у

369 пациентов с АЗЩЖ уровень 25(ОН)D был значимо ниже, чем у 407 лиц без АЗЩЖ. У пациентов с ХАИТ показатель 25(ОН)D < 75 нмоль/л встречался значимо чаще, чем при БГ или у лиц без АЗЩЖ (48,9% против 41,9%, 37,1% соответственно,  $p=0,017$ ). Кроме того, средний уровень витамина D в крови у лиц с манифестным гипотиреозом был значимо ниже, чем в группах пациентов с эутиреозом и субклиническим гипотиреозом (80,1±47,7 против 99,34±61,2 и 110,3±69,9 соответственно,  $p=0,009$ ). Показатель 25(ОН)D также значимо отрицательно коррелировал с уровнями ТТГ ( $r=-0,127$ ,  $p=0,013$ ) [31].

J.Ma и соавт. в своей работе изучали связь между уровнями витамина 25(ОН)D в крови и тремя типами АЗЩЖ: БГ, ХАИТ и ПРТ. Было выявлено, что у пациентов с БГ, ХАИТ и ПРТ уровни витамина 25(ОН)D в крови были значимо ниже, чем в группе контроля. Взаимосвязи между показателем витамина D и уровнями АТ к ТПО, АТ к рТТГ и ТТГ не отмечено. Увеличение уровня витамина 25(ОН)D на 5 нмоль/л сопровождалось 1,55-, 1,62- и 1,51-кратным снижением риска развития БГ, ХАИТ и ПРТ соответственно [32].

J.Yasmeh и соавт., напротив, не выявили взаимосвязи между уровнем 25(ОН)D в крови и распространенностью ХАИТ. При сравнении показателей у лиц с ХАИТ и контрольной группой значимых различий не отмечено [33].

V.Kirsten и соавт. исследовали влияние приема препаратов витамина D на уровень АТ к ТПО, ТТГ и свободного  $T_4$  у лиц с АЗЩЖ. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я получала 1000 МЕ витамина 25(ОН)D, 2-я – 400 МЕ и 3-я – плацебо в течение 16 нед. Не было отмечено значимой динамики в уровнях АТ к ТПО, ТТГ и свободного  $T_4$  в зависимости от терапии [34].

Y.Nwa и соавт. изучали частоту рецидивов тиреотоксикоза у 143 пациентов с БГ после отмены приема тиреостатической терапии в зависимости от уровня витамина 25(ОН)D. У 95 (66,4%) пациентов, у которых рецидив развился в течение первого года отмены приема препаратов, уровень 25(ОН)D был значимо ниже, чем в группе лиц с длительной ремиссией БГ (14,5±2,9 нг/мл против 18,2±5,1 нг/мл;  $p<0,005$ ) [5]. T.Yasuda и соавт. получили аналогичные результаты [35].

На основании сказанного можно предположить, что одной из причин нормализации уровня АТ к рТТГ и восстановления эутиреоза у нашей пациентки, вероятно, является купирование дефицита витамина 25(ОН)D.

### Антитиреоидные антитела и экстратиреоидные заболевания

Антитиреоидные АТ не являются строго специфичными для АЗЩЖ, в ряде случаев они обнаруживаются при других аутоиммунных заболеваниях. АТ к ТПО были выявлены у 37% пациентов с ревматоидным артритом и у 7–40% – с СД 1; для АТ к ТГ эти цифры составляют 22,9 и 15–30% соответственно [6]. АТ к ТПО имеют 15–27,3% пациентов с бронхиальной астмой [36]. АТ к рТТГ, напротив, редко обнаруживают при экстратиреоидных аутоиммунных заболеваниях. A.Unnikrishnan и соавт. сообщили о наличии АТ к рТТГ у 18% пациентов с СД 1 [6]. Экстратиреоидные АТ при АЗЩЖ выявляют относительно редко – в 10–15% случаях, хотя у ряда лиц отмечают и другие аутоиммунные заболевания, такие как витилиго [37].

Роль антитиреоидных АТ в развитии экстратиреоидной патологии наиболее хорошо изучена и доказана для АТ к рТТГ; сюда включают ЭОП, претибиальную микседему (дермопатию Грейвса) и акропатию. ЭОП поражает около 25% пациентов с БГ и приводит к дисфункции экстраокулярных мышц и компрессии зрительного нерва. В основе патогенеза лежат взаимодействие и взаимная стимуляция посредством выработки цитокинов аутореактивных Т-клеток и фибробластов, находящихся между глазными

мышцами. Оба типа клеток экспрессируют рецепторы к ТТГ и инсулиноподобному ростовому фактору 1, которые образуют функциональный комплекс на орбитальных фибробластах. Активированные фибробласты либо дифференцируются в миофибробласты и адипоциты, либо вырабатывают гиалуроновую кислоту и простагландин  $E_2$ . Основные цитокины, секретируемые Т-клетками, включают ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, лейкорегулин и инсулиноподобный ростовой фактор 1, тогда как орбитальные фибробласты высвобождают ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  [38]. Воспаление и повышение содержания гиалуроновой кислоты вызывают отек и, как следствие, экзофтальм. Уровень АТ к рТТГ коррелирует с тяжестью ЭОП и является прогнозируемым фактором для дальнейшего развития заболевания. Взаимосвязи между степенью тяжести ЭОП и уровнями гормонов, напротив, не выявлено [39].

Претибиальная микседема встречается у 15% пациентов, как правило, с высоким уровнем АТ к рТТГ [40]. Основной локализацией является претибиальная область. АТ к рТТГ воздействуют на фибробласты кожи и вызывают повышенную выработку муцина, что вместе с механическими факторами и венозным застоем вызывает отек. Травма может привести к дополнительной активации Т-лимфоцитов и фибробластов и продуцированию глюкозаминогликанов, что также усиливает выраженность отека. При акропатии обычно отмечают отек пальцев и стоп и периостальную реакцию костей [41].

Участие АТ к ТПО предполагается в различных сопутствующих АЗЩЖ заболеваниях, однако патогенез до конца не изучен. Энцефалопатию, которую наблюдают у некоторых пациентов с ХАИТ (энцефалопатия Хашимото), с дезориентацией, ажитацией, судорогами, когнитивным торможением и психическими симптомами, считают иммуноопосредованным расстройством [42]. В основе, как предполагают, лежит аутоиммунный васкулит, что приводит к нарушению мозговой микроциркуляции. Характерной особенностью является наличие АТ к ТПО, однако их роль в патогенезе признается не всеми авторами. Было показано, что АТ к ТПО способны связываться с мозжечковыми астроцитами, но играет ли это роль в развитии энцефалопатии Хашимото, не ясно [43]. Кроме того, ХАИТ может сопровождаться дисфункцией вестибулярной системы, однако механизм ее также не определен [44]. АТ к ТГ часто выявляют вместе с АТ к ТПО, но их экстратиреоидные эффекты до сих пор не изучены.

Вероятно, существует взаимосвязь между наличием антитиреоидных АТ и нарушением фертильности у женщин. Предполагается, что АТ к ТПО могут участвовать в микроциркуляторных нарушениях при беременности, таких как гипертония, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, послеродовое кровотечение и послеродовый тиреоидит [45]. Для женщин с высоким титром АТ к ТПО характерно нарушение ответа ЩЖ на хорионический гонадотропин человека, и это может быть причиной выкидышей и преждевременных родов [46]. Поскольку антитиреоидные АТ могут преодолевать плацентарный барьер, они способны индуцировать гипотиреоз у новорожденных.

Интересны результаты исследования, проведенного G.Wang и соавт. Согласно полученным данным, наличие АТ к ТПО у пожилых женщин сопровождается меньшим снижением минеральной плотности костной ткани по сравнению с серонегативным контролем. Авторы выдвинули концепцию «полезного аутоиммунитета», которая предполагает, что естественные аутоантитела играют определенную роль в стимуляции функции В-клеток [47]. Хотя эта идея и привлекательна, антитиреоидные АТ вряд ли оказывают подобное влияние, поскольку они не взаимодействуют с какими-либо провоспалительными цитокинами.

## АЗЩЖ и рак

Согласно последним исследованиям, вероятно, существует взаимосвязь между АЗЩЖ и раком различных локализаций. Сочетание высоких уровней ТТГ, АТ к ТПО и ТГ является фактором риска развития высокодифференцированного рака ЩЖ (РЩЖ) [48]. Согласно N.Prinzi и соавт., АЗЩЖ сопровождаются повышенным риском развития РМЖ, рака толстой кишки, матки, почек, яичников, меланомы, гематологических злокачественных заболеваний [49]. Однако наличие связи между АЗЩЖ и РМЖ признают не все авторы. N.Sarlis и соавт. проанализировали 13 работ, посвященных данной проблеме, и только в 6 корреляция была положительной [50]. Основным недостатком исследований, в которых изучается взаимосвязь АЗЩЖ и РМЖ, является включение пациенток с уже имеющимся РМЖ, когда нельзя исключить влияние онкологического процесса на физиологию ЩЖ. Наиболее информативны проспективные исследования, в которых анализируются параметры ЩЖ и заболеваемость РМЖ. Согласно полученным данным, высокие уровни свободного  $T_4$  и общего  $T_3$  положительно коррелировали с заболеваемостью РМЖ. В отношении уровня свободного  $T_3$  результаты неоднозначны, возможно, из-за его короткого периода полувыведения [51, 52]. Патогенез взаимосвязи между АЗЩЖ и РМЖ до конца не изучен. Известно, что в молочных железах присутствуют рецепторы к гормонам ЩЖ, которые, в свою очередь, могут активировать рецепторы эстрогенов и таким образом повышать риск развития рака [49]. Согласно L.Amiri-Kordestani и соавт., РМЖ у пациенток с БГ встречается в 1,54 раза чаще [53]. По данным N.Ditsch и соавт., уровни АТ к рТТГ выше у пациенток с РМЖ, чем у женщин с доброкачественными опухолями или здоровым контролем [54]. Однако роль самих АТ к рТТГ в развитии РМЖ не ясна, поскольку ткань молочной железы не имеет рецепторов к ТТГ. Предположительно, воспаление, инициируемое анти тиреоидными АТ, играет роль в развитии опухоли. Тот факт, что рак толстой кишки чаще встречается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, подтверждает наличие взаимосвязи между хроническим воспалением и опухолевой трансформацией [55]. Взаимосвязи между наличием анти тиреоидных АТ и рецепторного статуса опухоли – эстроген- и прогестерон-позитивного не выявлено [56].

Данные о роли АТ к ТПО и ТГ в развитии РМЖ противоречивы. АТ к ТПО имеют 28% пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией, а 80% имеют гипертрофию ЩЖ [57]. Согласно I.Muller и соавт., у пациенток с АТ к ТПО и ТГ риск развития РМЖ значимо выше, чем у серонегативной группы [58]. Метаанализ 8 исследований показал, что для пациенток с РМЖ характерно наличие более высоких титров АТ к ТПО и ТГ, а также уровней  $T_3$  и  $T_4$ , чем в контроле [59]. Однако P.Hardefeldt и соавт. подобной корреляции не обнаружили [60]. J.Kuijrens и соавт. также не отметили связи между высокими уровнями ТТГ и АТ к ТПО и риском развития РМЖ [61]. Участие АТ к ТПО в развитии РМЖ может быть обусловлено их способностью инициировать воспалительный процесс путем реагирования с лактопероксидазой и миелопероксидазой и ингибировать активность пероксидазы [62].

Другие авторы, напротив, сообщают о протективном действии АТ к ТПО при РМЖ. Было отмечено, что у пациенток с РМЖ, имеющих АТ к ТПО, более высокая выживаемость и более длительные безрецидивные интервалы. Примечательно, что защитное действие АТ к ТПО на РМЖ было ограничено женщинами с объемом ЩЖ в нормальном диапазоне от 10,7 до 17,5 мл [63]. E.Fiore и соавт. также выявили благоприятный эффект наличия АТ к ТПО и АТ к ТГ на выживаемость у пациенток с поздними стадиями РМЖ [58]. Исследования с участием пациенток с недавно диагностированным РМЖ показали, что АТ к ТПО связа-

ны с более низкой частотой метастазов как в лимфатические узлы, так и отдаленных [64, 65]. Возможно, это связано с иммунным ответом на опухолевую ткань. J.Jiskra и соавт., напротив, не отметили подобного эффекта [66]. В настоящее время нет точных данных о том, как анти тиреоидные АТ могут препятствовать прогрессированию РМЖ. Несмотря на корреляции с более низкими показателями пролиферации и меньшим количеством пораженных лимфатических узлов, до сих пор не показано, что АТ к ТПО взаимодействуют с рецепторами клеток РМЖ [65]. Предполагается, что они являются индикаторами более активной иммунной системы и это может ограничивать прогрессирование РМЖ.

Данные о влиянии йода на развитие РМЖ противоречивы. Оксидативный стресс при йодировании белков может способствовать неопластической трансформации железистых клеток и приводить к развитию РМЖ. С другой стороны,  $I_2$  может оказывать и протективное действие: есть данные об образовании антипролиферативных липидов, йодолактонов. Потребление умеренно высоких концентраций  $I_2$  уменьшало фиброз молочной железы путем подавления натрий-йодного симпортера, ТПО и дейодиназы 1-го типа [67]. Молекула  $I_2$  вызывала апоптоз в клетках РМЖ человека и замедляла темпы деления раковых клеток у крыс [68].

## Заключение

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению АЗЩЖ, их этиология и патогенез в настоящее время до конца не определены. Согласно последним данным, дефицит витамина D, весьма распространенный в северных странах, вероятно, играет роль в развитии АЗЩЖ, однако необходимо дальнейшее изучение путей патогенеза. Роль анти тиреоидных АТ в развитии экстратиреоидных заболеваний также весьма интересна и до конца не определена. Лишь механизм действия АТ к рТТГ относительно изучен и ограничен конкретными мишенями (глаза, кожа), тогда как эффекты других анти тиреоидных АТ менее известны и специфичны. Крайне актуальна информация о возможном участии анти тиреоидных АТ в развитии РМЖ. Переход тиреотоксикоза в гипотиреоз/эутиреоз или наоборот, наблюдаемый у некоторых пациентов, значительно усложняет тактику лечения, и механизм его не ясен. Таким образом, дальнейшие исследования, посвященные проблеме АЗЩЖ, крайне актуальны и необходимы.

## Литература/References

1. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Endokrinologija. National'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nichenko. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
2. <http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/literatura/zabolevaniya-schitovidnoi-zhelezzy-v-shemah/?page=13>
3. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова), узловым/многоузловым зобом. М., 2014. / Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike i lecheniiu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyi toksicheski zob, bolezn' Greivsa–Bazedova), uzlovym/mnogouzlovm zobom. M., 2014. [in Russian]
4. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (12): 4549–58.
5. Hwa YA, Yun JC, Bo YC. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. Med (Baltimore) 2017; 96 (31): e7700. DOI: 10.1097/MD.0000000000007700
6. Fröhlich E, Wah R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. Front Immunol 2017; 8: 521. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521
7. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. М., 2015. / Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi assotsiatsii endokrinologov. M., 2015. [in Russian]

8. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res* 2015; 979167. DOI: 10.1155/2015/979167
9. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T et al. Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (12): 3661–71. DOI: 10.1210/jc.2011-1568
10. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)* 2013; 12 (1): 12–8.
11. Li Y, Nishihara E, Hirokawa M et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (3): 1309–17.
12. Jara L, Vera-Lastra O, Medina G. Endocrine and reproductive autoimmune diseases. Atrophic thyroiditis. In: Shoefeld Y, Cervera R, Gershwin M. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008; p. 221–6.
13. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343 (17): 1236–48.
14. De Luca F, Santucci S, Corica D et al. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 8. DOI: 10.1186/1824-7288-39-8
15. Swain M, Swain T, Mohanty BK. Autoimmune thyroid disorders-An update. *Indian J Clin Biochem* 2005; 20 (1): 9–17.
16. Carlé A, Bülow Pedersen I et al. Graves' hyperthyroidism and moderate alcohol consumption: evidence for disease prevention. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79 (1): 111–9. DOI: 10.1111/cen.12106
17. Zarković M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of graves' disease. *J Thyroid Res* 2012; 302537. DOI: 10.1155/2012/302537
18. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6: 5. DOI: 10.1186/1743-422X-6-5
19. Blackard JT, Kong L, Huber AK et al. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid* 2013; 23 (7): 863–70. DOI: 10.1089/thy.2012.0507
20. Wolf MW, Misaki T, Bech K et al. Immunoglobulins of patients recovering from Yersinia enterocolitica infections exhibit Graves' disease-like activity in human thyroid membranes. *Thyroid* 1991; 1 (4): 315–20. DOI: 10.1089/thy.1991.1.315
21. Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discov Med* 2012; 14 (78): 321–6.
22. Davies TF. Infection and autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (3): 674–6. DOI: 10.1210/jc.2008-0095
23. Hansen PS, Brix TH, Iachine I et al. The relative importance of genetic and environmental effects for pathogenesis of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (1): 29–38. DOI: 10.1530/eje.1.02060
24. Fairweather D, Frisano-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol* 2008; 173 (3): 600–9. DOI: 10.2353/ajpath.2008.071008
25. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoefeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007; 6 (6): 366–72. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.10.001
26. Efrimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (6): R241–52. DOI: 10.1530/EJE-14-0047
27. Zalete K, Gaber ek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics* 2011; 12 (8): 576–88. DOI: 10.2174/138920211798120763
28. Groer M, Jevitt C. Symptoms and signs associated with postpartum thyroiditis. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 531969. DOI: 10.1155/2014/531969
29. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35 (3): 347–69. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004
30. Wang J, Lv S, Chen G et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients* 2015; 7 (4): 2485–98. DOI: 10.3390/nu7042485
31. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)* 2016; 15 (3): 385–93. DOI: 10.14310/horm.2002.1681
32. Ma J, Wu D, Li C et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (39): e1639. DOI: 10.1097/MD.0000000000001639
33. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V et al. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin d deficiency. *Endocr Pract* 2016; 22 (7): 809–13. DOI: 10.4158/EP15934.OR
34. Kirsten VK, Ahmed AM, Mette B et al. Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Among Ethnic Minorities. *J Endocr Soc* 2017; 1 (5): 470–9. DOI: 10.1210/js.2017-00037
35. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine* 2013; 43 (1): 230–2. DOI: 10.1007/s12020-012-9789-6
36. Samareh FM, Shokoohi M, Gozashti MH et al. Association between anti-thyroid peroxidase antibody and asthma in women. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012; 11 (3): 241–5. DOI: 10.1111/ijaai.241245
37. Nakamura H, Usa T, Motomura M et al. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest* 2008; 31 (10): 861–5. DOI: 10.1007/BF03346432
38. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol* 2014; 34 (2): 177–85. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000132
39. Woo YJ, Jang SY, Lim TH et al. Clinical Association of Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody Levels with Disease Severity in the Chronic Inactive Stage of Graves' Orbitopathy. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (4): 213–9. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.4.213
40. Reddy SV, Gupta SK, Jain M. Dermopathy of Graves' disease: Clinico-pathological correlation. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (3): 460–2. DOI: 10.4103/2230-8210.95714
41. Dhali TK, Chahar M. Thyroid dermopathy—a diagnostic clue of hidden hyperthyroidism. *Dermatoendocrinol* 2014; 6 (1): e981078. DOI: 10.4161/19381980.2014.981078
42. Promberger R, Hermann M, Ott J. Hashimoto's thyroiditis in patients with normal thyroid-stimulating hormone levels. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012; 7: 175–9. DOI: 10.1586/ee.12.3
43. Leyhe T, Müssig K. Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis. *Brain Behav Immun* 2014; 41: 261–6. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.03.008
44. Chiarella G, Tognini S, Nacci A et al. Vestibular disorders in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: role of thyroid autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81 (4): 600–5. DOI: 10.1111/cen.12471
45. Seror J, Amard G, Guibourdenche J et al. Anti-TPO antibodies diffusion through the placental barrier during pregnancy. *PLoS One* 2014; 9 (1): e84647. DOI: 10.1371/journal.pone.0084647
46. Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ et al. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (1): 69–77. DOI: 10.1210/jc.2016-2942
47. Wang GC, Talor MV, Rose NR et al. Thyroid autoantibodies are associated with a reduced prevalence of frailty in community-dwelling older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (3): 1161–8. DOI: 10.1210/jc.2009-1991
48. Qin J, Yu Z, Guan H et al. High Thyroglobulin Antibody Levels Increase the Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dis Markers* 2015; 648670. DOI: 10.1155/2015/648670
49. Prinzi N, Sorrenti S, Baldini E et al. Association of thyroid diseases with primary extra-thyroidal malignancies in women: results of a cross-sectional study of 6,386 patients. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0122958. DOI: 10.1371/journal.pone.0122958
50. Sarlis NJ, Gourgoutis L, Pucino F et al. Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: a quantitative research synthesis. *Hormones (Athens)* 2012; 1 (1): 35–41.
51. Brandt J, Borgquist S, Manjer J. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to risk of different breast cancer subgroups: a Malmö Diet and Cancer Study. *Cancer Causes Control* 2015; 26 (8): 1093–104. DOI: 10.1007/s10552-015-0602-8
52. Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L et al. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168 (4): 483–90. DOI: 10.1530/EJE-12-0564
53. Amiri-Kordestani L, Luchenko V, Peer CJ et al. Phase I trial of a new schedule of romidepsin in patients with advanced cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (16): 4499–507. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0095
54. Ditsch N, Liebhardt S, Von Koch F et al. Thyroid function in breast cancer patients. *Anti-cancer Res* 2010; 30 (5): 1713–7.
55. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ et al. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2011; 4 (2): 53–61.
56. Michalaki V, Kondi-Pafiti A, Gennatas S et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. *J BUON* 2009; 14 (3): 425–8.
57. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10 (2): 189–96. DOI: 10.1007/s10911-005-5401-5
58. Fiore E, Giustarini E, Mammoli C et al. Favorable predictive value of thyroid autoimmunity in high aggressive breast cancer. *J Endocrinol Invest* 2007; 30 (9): 734–8. DOI: 10.1007/BF03350810
59. Shi XZ, Jin X, Xu P et al. Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (16): 6643–7.
60. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Ediramanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133 (3): 1169–77. DOI: 10.1007/s10549-012-2019-3
61. Kuijpers JL, Nklyctek I, Louwman MW et al. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid* 2005; 15 (11): 1253–9. DOI: 10.1089/thy.2005.15.1253
62. Rapoport B, McLachlan S. Thyroid peroxidase as an autoantigen in autoimmune thyroid disease: update 1994. In: Negro-Vilar A, Braverman L, Refetoff S. *Endocrine Review Monographs 3. Clinical and Molecular Aspects of Diseases of the Thyroid*. Bethesda, MD: The Endocrine Society, 1994; p. 96–102.
63. Seker S, Tas I. Determination of thyroid volume and its relation with isthmus thickness. *Eur J Gen Med* 2010; 7: 125–9.
64. Kemal Y, Demirag G, Ekiz K et al. Antithyroid peroxidase antibody positivity is associated with lower incidence of metastasis in breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3 (3): 629–32. DOI: 10.3892/mco.2015.521
65. Özmen T, Güllüoğlu BM, Yegen ÇŞ et al. Autoimmune Thyroid Disease and Breast Cancer Prognosis. *J Breast Health* 2015; 11 (2): 67–71. DOI: 10.5152/ijbh.2015.2462
66. Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z et al. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep* 2007; 18 (6): 1603–11.
67. Anguiano B, García-Solís P, Delgado G et al. Uptake and gene expression with antitumor doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects. *Thyroid* 2007; 17 (9): 851–9. DOI: 10.1089/thy.2007.0122
68. Shrivastava A, Tiwari M, Sinha RA et al. Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *J Biol Chem* 2006; 281 (28): 19762–71. DOI: 10.1074/jbc.M600746200

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алташина Марина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Панфилова Елена Александровна – врач отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Терехова Мария Александровна – студентка лечебного фак-та ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru