

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Капанадзе Галина Дмитриевна

УДК 616.441-002-008.61+615.835.32]-055.2

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ГИПОКСИТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ
ТИРЕОИДИТОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.03.03 – Патологическая физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
доцент Майлян Э.А.
доктор медицинских наук,
профессор Игнатенко Т.С.

*Экземпляр, идентичный всем
существующим, у Учёного секретаря
Диссертационного совета Д 01.022.05
Стрельченко Ю. И.*

Донецк – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Распространенность и медицинская значимость аутоиммунного тиреоидита.....	14
1.2. Факторы риска развития АИТ и гипотиреоза.....	16
1.3. Роль иммунных факторов в патогенезе аутоиммунного тиреоидита.....	26
1.4. Основные клинические проявления аутоиммунного тиреоидита.....	35
1.5. Диагностика аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза.....	40
1.6. Принципы терапии аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза.....	45
1.7. Эффекты гипокситерапии, опыт использования при различных заболеваниях.....	49
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	58
2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных женщин.....	58
2.2. Лабораторные методы исследования.....	64
2.3. Статистические методы исследования.....	65
РАЗДЕЛ 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА И ГИПОТИРЕОЗА СРЕДИ ЖЕНЩИН ДОНЕЦКОГО РЕГИОНА	68
РАЗДЕЛ 4. УРОВНИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И АУТОАНТИТЕЛ, ОТДЕЛЬНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ	80
4.1. Уровни тиреоидных гормонов и аутоантител у женщин с аутоиммунным тиреоидитом.....	80
4.2. Концентрации иммуноглобулинов классов IgM, IgA и IgG в сыворотке крови при аутоиммунном тиреоидите.....	85
4.3. Цитокиновый статус у женщин с аутоиммунным тиреоидитом.....	88
4.4. Корреляция уровней отдельных цитокинов и маркеров щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите.....	97

РАЗДЕЛ 5. ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И АУТОАНТИТЕЛ, ОТДЕЛЬНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ.....	105
5.1. Уровни тиреоидных гормонов и аутоантител в сыворотке крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения препаратом левотироксина натрия.....	105
5.2. Концентрации иммуноглобулинов классов IgM, IgA и IgG в сыворотке крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения.....	110
5.3. Цитокиновый статус у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения.....	113
РАЗДЕЛ 6. ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И АУТОАНТИТЕЛ, ОТДЕЛЬНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ.....	125
6.1. Исходные уровни гормонов, аутоантител и цитокинов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом до начала дифференцированного лечения – заместительной гормонотерапии с и без гипокситерпии.....	126
6.2. Динамика уровней гормонов, аутоантител и цитокинов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом при использовании метода гипокситерапии....	130
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	141
ВЫВОДЫ.....	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	154
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	155
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой иммуноопосредованное хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), в основе которого лежит развитие аутоиммунного ответа на антигены вышеуказанного эндокринного органа. Аутоиммунные реакции обуславливают гибель клеток ЩЖ и развитие прогрессирующего фиброза ткани эндокринного органа с формированием стойкого гипотиреоза [15]. Центральную роль в патофизиологии АИТ играет образование антитиреоидных антител и цитотоксических Т лимфоцитов, специфичных к антигенам клеток щитовидной железы [204].

Считается, что в настоящее время АИТ страдает от 3 до 10% населения планеты. Данное заболевание обуславливает развитие 70–80% всех случаев первичного гипотиреоза [8, 85, 22]. Частота регистрации АИТ среди взрослых в различных странах колеблется от 6 до 11 % [8, 12, 85]. В Российской Федерации заболеваемость АИТ составляет 3-4 % населения. При этом до 30% населения характеризуется бессимптомным носительством антител к тиреопероксидазе – анти-ТПО, наличие которых может быть предиктором развития заболевания ЩЖ в последующем [13]. АИТ чаще страдают лица женского пола. При этом большинству женщин диагноз ставится в возрасте от 30 до 50 лет [28, 204].

Терапия синдрома гипотиреоза, в том числе при АИТ, основана на замещении функции ЩЖ с помощью препаратов тиреоидных гормонов. Целью терапии является восстановление эутиреоидного состояния, которое может быть достигнуто пероральным приемом синтетического тироксина (Т4, левотироксин) [78]. В то же время, нормализация гормонального фона с помощью заместительной терапии с сопутствующей коррекцией иммунных, неврологических нарушений при АИТ с гипотиреозом не всегда является достаточной для нормализации состояния пациентов. Более того, стандартные схемы лечения больных с АИТ не препятствуют прогрессированию заболевания.

Поэтому существует объективная необходимость в разработке и внедрении в клиническую практику инновационных методов лечения указанной патологии.

Одним из методов немедикаментозного лечения является интервальная гипоксическая терапия (ИГТ) – лечение кислородной недостаточностью, которое хорошо зарекомендовало себя при хронических обструктивных заболеваниях легких, сердечно-сосудистой патологии, анемии, гинекологических заболеваниях и т.д. [9, 10, 11].

При этом данные об эффективности использования ИГТ при заболеваниях ЩЖ, в частности при АИТ с гипотиреозом, единичны и требуют дальнейшего изучения. Отсутствуют также данные об особенностях динамики показателей цитокинового профиля в процессе лечения АИТ с гипотиреозом с использованием ИГТ.

В связи с вышеизложенным, актуальность исследования влияния ИГТ на патогенетические механизмы АИТ и гипотиреоза, отражающие эндокринные и иммунологические показатели, а также эффективность лечения, является очевидной.

Степень разработанности темы

Публикации, посвященные изучению распространенности АИТ немногочисленны по причине того, что отдельно АИТ зарубежными исследователями рассматривается относительно редко. Чаще приводятся эпидемиологические данные уже его последствия – гипотиреоза. Тем не менее, накопленные на сегодня данные демонстрируют широкую распространенность АИТ в различных регионах мира среди населения в целом и женщин в частности. Вместе с тем, анализ выводов различных исследований показывает широкие колебания полученных результатов о частоте регистрации изучаемой патологии, а актуальные данные о заболеваемости АИТ, в том числе с гипотиреозом, среди женщин Донецкого региона в доступных источниках отсутствуют. Необходимо отметить также и отсутствие региональных данных о частоте носительства антитиреоидных антител среди женщин, в том числе в зависимости от возраста.

Несмотря на достаточно глубокое понимание патогенеза АИТ, данные об особенностях продукции про- и противовоспалительных цитокинов, синтеза факторов гуморального иммунитета у женщин с АИТ и гипотиреозом представлены единичными работами. Кроме того, наблюдаются противоречивые результаты изучения уровней таких ключевых иммунных факторов, как ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, IgM. Имеются лишь единичные исследования по изучению взаимосвязей между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, от которых зависит сила и характер иммунного и воспалительного ответа, и эндокринными маркерами, результаты их также носят противоречивый характер.

Имеются научные публикации, в которых отражается влияние заместительной терапии гипотиреоза при АИТ на отдельные факторы иммунного ответа, синтез тиреоидных аутоантител, продукцию гормонов ЩЖ. Но при этом отсутствуют работы, посвященные комплексной оценке вышеуказанных показателей в динамике лечения женщин с АИТ и гипотиреозом.

Практически не освещена тема использования в лечении АИТ и гипотиреоза интервальной гипоксической тренировки. В единичных работах, исследовавших частично данную проблему, отсутствуют сведения о влиянии ИГТ на цитокиновый профиль пациентов. Не изучены патогенетические механизмы в комплексе (эндокринные и иммунологические показатели) эффекта ИГТ на фоне гормональной заместительной терапии.

Понимание мультифакторной природы АИТ и гипотиреоза диктует необходимость использования комплексного подхода для оценки этиопатогенеза заболевания. Именно комплексное исследование роли взаимосвязанных и взаимовлияющих друг на друга эндокринных, иммунных факторов, других особенностей женщин даст возможность более полно охарактеризовать причины и детализировать механизмы патогенеза заболевания, разработать научно-обоснованные эффективные методы лечения патологии, дополняющие заместительную гормонотерапию.

Все вышеизложенное свидетельствует о важной научной и практической значимости научно-исследовательской работы, предполагающей проведение комплексного изучения различных этиопатогенетических факторов (эндокринных и иммунных) при АИТ с гипотиреозом и оценку эффективности интервальной гипоксической тренировки в лечении данных пациентов. Результаты комплексного исследования позволят получить новые сведения о патогенезе заболевания, разработать алгоритм ведения пациентов, использование которого в практическом здравоохранении даст возможность увеличить эффективность лечения женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом путем использования метода ИГТ.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа являлась фрагментом научно-исследовательской работы «Разработка, патогенетическое обоснование и внедрение методов липосомальной и адаптационной терапии в комплексном лечении моноэтиологической и мультиэтиологической терапевтической патологии» (срок выполнения 2016-2019 гг., номер государственной регистрации УН 16.02.13), в которой соискатель являлся исполнителем.

Цель исследования: определить механизмы влияния гипокситерапии на патогенез аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у женщин и обосновать ее использование для повышения эффективности лечения.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Установить распространенность аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза в Донецком регионе.
2. Изучить у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом уровни тиреоидных гормонов и аутоантител, отдельных иммунных факторов.
3. Определить корреляционные связи между уровнями тиреоидных гормонов, аутоантител к антигенам ЩЖ и цитокинами у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом.

4. Исследовать динамику тиреоидных гормонов и аутоантител, отдельных иммунных факторов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом при проведении заместительной гормонотерапии.

5. Определить эффекты гипокситерапии при использовании ее в комплексе с заместительной гормонотерапией на показатели тиреоидных гормонов и аутоантител, отдельных иммунных факторов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом, оценить ее патогенетическую эффективность.

Объект исследования: влияние гипокситерапии на патогенез аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у женщин.

Предмет исследования: эндокринные, иммунологические показатели и эффективность лечения.

Научная новизна исследования

Впервые в Донецком регионе изучена распространенность АИТ и гипотиреоза среди женщин различных возрастных групп. Впервые описана и частота обнаружения аутоантител к тиреоидным антигенам у женщин Донбасса, в том числе в зависимости от их возраста.

Впервые проведено комплексное обследование женщин с АИТ и гипотиреозом с определением эндокринных и иммунных показателей. Впервые установлен комплекс нарушений в иммунном статусе у женщин с АИТ и гипотиреозом (увеличение концентраций общего IgG, ИЛ-1 β , ИЛ-6, RANKL, снижение значений индекса OPG/RANKL). Впервые показаны взаимосвязи между показателями аутоиммунного поражения щитовидной железы и иммунными факторами у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Впервые выполнена сравнительная оценка динамики эндокринных и иммунных показателей у женщин с АИТ и гипотиреозом в процессе заместительной гормонотерапии с и без сеансов гипокситерапии. Впервые изучены патогенетические механизмы (изменение гормональных и иммунных показателей факторов) лечебного эффекта гипокситерапии у женщин с аутоиммунным тиреоидитом.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – патогенетическое обоснование использования метода гипокситерапии в комплексном лечении женщин с АИТ и гипотиреозом.

Сделанные в работе выводы свидетельствуют об актуальности и широкой распространенности АИТ и гипотиреоза среди женского населения Донецкого региона, особенно для женщин старше 30 лет.

Полученные результаты существенно расширяют наши знания о патогенезе аутоиммунного поражения щитовидной железы, об эффектах заместительной гормональной терапии как самостоятельного подхода в лечении заболевания, так и в комплексе с сеансами гипокситерапии, на патогенетические механизмы АИТ с гипотиреозом. Кроме того, сделанные выводы обосновывают целесообразность использования в клинической практике курсов интервальной гипоксической тренировки при лечении женщин с АИТ и гипотиреозом. Применение ИГТ позволяет стабилизировать патологический процесс, добиваться уменьшения как уровней аутоантител к тиреопероксидазе, так и выраженности системного воспаления. Полученные эффекты гипокситерапии при использовании ее в комплексном лечении аутоиммунного поражения щитовидной железы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с целью совершенствования метода интервальной гипоксической тренировки в лечении АИТ (использование индивидуального подхода, испытание различных схем гипокситерапии и т.д.).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор совместно с научными руководителями сформулировал идею работы. Самостоятельно провел информационно-патентный поиск и, исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы, обосновал актуальность и необходимость проведения исследования, сформулировал его цель и задачи, определил дизайн исследования.

Диссертантом лично проведен отбор женщин в исследование с учетом критериев включения и исключения, сделаны назначения на исследования и лечение, выполнено клиническое наблюдение за пациентами в ходе лечения.

Соискателем самостоятельно осуществлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат.

Автор самостоятельно готовил материалы для публикаций и докладов, в процессе написания работы не использовал идеи и разработки соавторов. Существенная роль диссертанта в совместных публикациях подтверждена соавторами.

Методология и методы исследования

При проведении исследования были использованы клинические методы – для выявления у женщин признаков поражения ЩЖ, гипотиреоза и наблюдения за ними в процессе лечения; лабораторно-диагностические – для изучения эндокринных и иммунных показателей; статистические – для обработки полученных результатов.

Для достижения цели и решения поставленных задач программа исследования включала три этапа. На первом этапе была изучена распространенность АИТ, для чего было выполнено обследование 238 лиц женского пола, отобранным случайным образом.

На втором этапе исследования было проведено комплексное обследование 147 женщин с АИТ и гипотиреозом как до инициации лечения, так и спустя 6 месяцев гормональной заместительной терапии, что позволило оценить особенности эндокринного и иммунного статуса у женщин с АИТ и гипотиреозом, в том числе в динамике лечения.

На третьем этапе исследования была выполнена оценка патогенетической эффективности использования метода интервальной гипокситерапии в комплексной терапии женщин с АИТ и гипотиреозом.

Положения, выносимые на защиту

1. В Донецком регионе наблюдается высокая распространенность АИТ с гипотиреозом среди женщин различного возраста. Наиболее высокие показатели регистрации аутоиммунного поражения щитовидной железы характерны для женщин старших возрастных групп.

2. Женщины с АИТ и гипотиреозом характеризуются комплексом изменений эндокринных и иммунологических параметров, существенным нарастанием антитиреоидных антител, лабораторными признаками системного воспалительного процесса.

3. АИТ и гипотиреоз у женщин характеризуется наличием корреляции между тремя основными характеристиками заболевания – выраженностью аутоиммунного ответа, определяемой по продукции аутоантител к тиреоидным антигенам, степени гипотиреоза и воспалительного процесса.

4. Использование общепринятой гормонозаместительной терапии женщинами с АИТ и гипотиреозом приводит к нормализации гормональных показателей. Однако прием левотироксина натрия не оказывает влияния на повышенную системную секрецию большинства провоспалительных цитокинов и сопровождается динамикой нарастания аутоантител к ТПО тиреоцитов.

5. Назначение ИГТ в комплексной терапии женщин с АИТ и гипотиреозом обуславливает стабилизацию используемой дозы левотироксина натрия, снижение продукции антител к тиреопероксидазе и ингибирование системного воспаления.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом репрезентативного клиничко-лабораторного материала, корректным формированием изучаемых выборок, использованием современных научных принципов, средств и методов исследований, выбором адекватных методов математического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу в публикациях.

Материалы диссертации были представлены на 83-м международном медицинском конгрессе молодых ученых "Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины" (г. Донецк, 2021); X межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых "Научная весна 2021" (Самара, 2021); V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья» (г. Москва, 2021); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов, студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (г. Саранск, 2021).

Апробация работы проведена на заседании Апробационного семинара диссертационного совета Д 01.022.05 ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО (08.10.2021 г., протокол №4).

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 10 научных работах. Из них 6 статей опубликовано в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Российской Федерации, ДНР, ЛНР.

Внедрение в практику результатов исследования

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений ДНР: ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКА БОЛЬНИЦА №20 Г. ДОНЕЦКА", ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №6 Г. ДОНЕЦКА", ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №9 Г. ДОНЕЦКА", Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Учебно-научно-лечебный комплекс (университетская клиника).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 192 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 разделов

собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами на 10 страницах и 62 рисунками на 25 страницах. Список использованной литературы содержит 332 научных источников, из них 32 – изложены кириллицей, 300 – латиницей и занимает 36 страниц.

РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность и медицинская значимость аутоиммунного тиреоидита

Хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, морфологическим проявлением которого является лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация ткани щитовидной железы (ЩЖ). Заболевание характеризуется прогрессирующей гибелью клеток ЩЖ и замещением ее соединительной тканью, вследствие чего развивается гипотиреоз. Ключевую роль в патогенезе АИТ играют клеточно- и антитело- опосредованные реакции иммунной системы на тиреоидные антигены [2, 14, 29].

Заболевание было впервые описано японским врачом Хакару Хашимото более века назад [141]. При этом длительное время АИТ относили к редкой патологии, поскольку диагноз в основном основывался на симптомах гипотиреоза или, что реже, устанавливался после гистопатологического исследования образцов тиреоидэктомии. После внедрения тестов, позволяющих оценить функцию ЩЖ, а также определить наличие антител к специфическим антигенам ЩЖ, показатели распространенности АИТ резко выросли.

В настоящее время тиреоидит Хашимото считается наиболее частым как среди аутоиммунных, так и среди эндокринных заболеваний [84, 118, 202]. Данное заболевание характеризуется диффузной инфильтрацией щитовидной железы лимфоцитами и наличием тиреоидных аутоантител, таких как антитела к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) и антитела против тиреоглобулина (анти-ТГ) [200, 314]. Хотя АИТ часто называют тиреоидитом Хашимото независимо от размера ЩЖ, в первоначальном исследовании Хашимото для выявленной патологии был характерен выраженный зоб [140]. Поэтому АИТ у пациентов с уменьшенным объемом ЩЖ нередко называют еще тиреоидитом Орда [310]. Однако это различие не является четким, поскольку размер щитовидной железы при гипотиреозе имеет нормальное распределение, причем случаи атрофии

щитовидной железы или зоба представляют крайние значения в пределах этого распределения [310].

Публикации, посвященные изучению распространенности АИТ, в научной литературе немногочисленны по причине того, что отдельно АИТ зарубежными исследователями рассматривается относительно редко. Чаще всего приводятся эпидемиологические данные уже его последствия – гипотиреоза [24, 85, 314]. Тем не менее, установлено, что распространенность АИТ в целом достигает 10-12%, а ежегодная заболеваемость составляет около 350 случаев на 100 000 для женщин и 60 случаев на 100 000 для мужчин [325]. По мнению отдельных ученых АИТ в мире страдает до 20 % населения [8, 85].

Показано, что в различных странах частота АИТ колеблется в пределах от 0,1 до 1,2 % у детей и от 6,0 до 11,0 % среди взрослого населения [8, 12, 85]. Распространенность АИТ в США оценивается в 5% [88, 190, 276], а заболеваемость – 0,8 на 1000 в год у мужчин и 3,5 на 1000 в год у женщин [204]. Заболеваемость АИТ в Российской Федерации существенно не отличается от аналогичных показателей в других странах и составляет 3-4% населения [24].

Доказано, что распространенность АИТ значительно выше у женщин, чем у мужчин. Приводятся данные, что соотношение женщин и мужчин составляет не менее 10:1 [204]. Также известно, что больше всего заболеванию подвержены представители белой расы и меньше всего – чернокожие [325]. АИТ может встречаться во всех возрастных группах, однако чаще диагноз ставится в возрасте от 30 до 50 лет [88, 190, 204, 276]. Распространенность АИТ увеличивается в группах населения либо с высоким содержанием йода в рационе, либо с острым дефицитом йода [105, 151, 177, 200]. Другими факторами окружающей среды, влияющими на развитие аутоиммунного тиреоидита, являются дефицит витамина D [183] и селена [196]. Согласно общенациональному датскому исследованию, развитие АИТ может быть спровоцировано иммунными изменениями у женщин во время беременности [153].

АИТ является наиболее частой причиной возникновения первичного гипотиреоза [200, 320], обуславливая 70-80% всех его случаев [8, 85]. В то же

время наличие аутоиммунного процесса, направленного против ткани ЩЖ, не всегда сопровождается клиническими проявлениями гипотиреоза. Наличие диагностических уровней антител к структурам ЩЖ выявляется более чем у 95% пациентов с явным гипотиреозом [309] и около 50% пациентов с субклиническим гипотиреозом [302]. В то же время бессимптомное носительство антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) может достигать 10-20% [308] и даже 30% [13] и зависит от пола, возраста и этнической принадлежности.

1.2. Факторы риска развития АИТ и гипотиреоза

На данный момент нет окончательного понимания причин, которые лежат в основе аутоиммунной агрессии против ткани ЩЖ, однако, как минимум, можно говорить о трех группах факторов риска возникновения и развития АИТ [293], которые в различных сочетаниях приводят к заболеванию (рисунок 1.1).

Генетическая предрасположенность. К генетическим факторам можно отнести около 70% риска развития аутоиммунной патологии ЩЖ [187]. Выполненные исследования показывают повышенную конкордантность АИТ у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными. Так, у монозиготных близнецов уровень конкордантности составляет 55%, по сравнению с 3% у дизиготных близнецов [207]. Это свидетельствует о том, что 79% предрасположенности к АИТ обусловлено генетическими факторами, а 21% - влиянием окружающей среды и других факторов.

В другой работе было установлено, что АИТ с исходом в гипотиреоз имел место в 66% случаев семейных аутоиммунных заболеваний ЩЖ, причем АИТ у родителя и потомка встречался в 55% семей, а в 54% семей в группе сибсов АИТ присутствовал у обоих родственников [6]. Приводятся данные, что у родственников первой степени родства, особенно у детей, АИТ встречается в 9 раз чаще [142].

Основные известные гены предрасположенности к АИТ можно разделить на тироидспецифические и иммунорегулирующие гены [112].



Рисунок 1.1. Факторы риска АИТ (адаптировано по Shukla и соавт., 2018 [165]).

К первой группе относят гены тиреопероксидазы (*TPO*), натрий-йод симпортера (*NIS*), двойной оксидазы 2 (*Duoх2*), тиреоглобулина (*TG*), рецептора ТТГ (*TSHR*) [217, 249]. При этом основную роль в формировании предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ, отводят мутациям в генах, кодирующих *TG* и *TSHR* [6]. Показано, что однонуклеотидные полиморфизмы гена *TSHR* имеют ассоциации с болезнью Грейвса, в то время как отдельные полиморфные варианты гена *TG* рассматриваются в качестве потенциальных ранних триггеров аутоиммунного тиреоидита [148]. В то же время, есть данные о том, что мутации генов *NIS* и *TPO*, по-видимому, являются

наиболее распространенными мутациями при АИТ, в частности, среди южноиндийских детей, и определяют тяжесть гипотиреоза [133].

Ко второй группе относят гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) и не-HLA-гены [24]. Комплексы HLA в целом играют ключевую роль в развитии иммунного ответа на экзогенные и аутоантигены [61, 68]. Существуют работы, демонстрирующие участие HLA и в аутоиммунной патологии ЩЖ [127, 253]. При этом с полиморфизмом HLA DR5 связывают гипертрофическую форму АИТ в связи с участием его в образовании зоба, а с HLA DR3 – атрофическую форму в связи с индукцией Т-хелперов [24].

Иммуномодулирующие не-HLA-гены, такие как *CTLA-4* (цитотоксический Т-лимфоцит-связанный антиген-4), гены кластеров дифференцировки CD25, CD40 и CD152, а также тирозиновой фосфатазы Т-лимфоцитов типа 22 (RTPN22) являются признанными факторами риска различных аутоиммунных заболеваний. Однако полиморфизмы их неспецифичны конкретно для аутоиммунной патологии ЩЖ, а свидетельствуют только о предрасположенности к возникновению аутоиммунного процесса.

Jabrocka-Hybel et al. [148] проанализировали области генома, наиболее часто упоминаемые в связи с аутоиммунной патологией ЩЖ в литературе, у 147 пациентов с АИТ. После анализа 37 полиморфизмов была смоделирована многомерная предрасположенность к АИТ. Полученная модель включала полиморфизмы в 7 генах (таблица 1.1).

Таблица 1.1

Генетические полиморфизмы, связанные с АИТ

Полиморфизм	Ген или регион	Кодируемый белок
rs17886918	HLA-DRB1, Phe-67	Бета-цепь молекулы HLA класса II
rs3811021	RTPN22, непереведенный регион	Тирозиновая фосфатаза Т-лимфоцитов типа 22

Генетические полиморфизмы, связанные с АИТ

Полиморфизм	Ген или регион	Кодируемый белок
rs5921679	NOX1, интронный вариант	НАДФН-оксидаза 1
rs2769917	3' от FAM155A	Межгенный участок между PPIAP24 и FAM155A
rs3747517	IFIH1, His843Arg	MDA5 (рецептор группы RIG-I-подобных рецепторов, фермент хеликаза)
rs2074953	RGS6, интронный вариант	Регулятор сигнала G-белка типа 6
rs5966709	TNMD, интронный вариант	Теномодулин

Экзистенциальные факторы. Наличие аутоиммунной патологии, не связанной с ЩЖ, является фактором риска развития АИТ. При этом верно и обратное утверждение, что ряд аутоиммунных заболеваний могут возникать на фоне АИТ [193, 225]. Сочетание АИТ с другими аутоиммунными заболеваниями связывают, в том числе, с мутацией гена *AIRE*. Белок, кодируемый данным геном, относится к группе факторов транскрипции и участвует в регуляции иммунного ответа [19, 193]. Считается, что отсутствие *AIRE* сопровождается снижением экспрессии аутоантигенов в тимусе, вследствие чего нарушается негативная селекция Т лимфоцитов. Это приводит к возникновению аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа [21, 21]. Данное заболевание характеризуется различными комбинациями двух или более аутоиммунных заболеваний, таких как хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, болезнь Аддисона, АИТ, сахарный диабет 1-го типа и др., которые возникают одновременно или последовательно во времени.

На риск возникновения АИТ оказывают влияние пол и возраст. Известно, что данное заболевание чаще поражает лиц женского пола. Исследователи

считают, что немаловажную роль в этом играют половые гормоны [72]. Однако определяющими в возникновении АИТ являются иммунологические изменения у женщин во время беременности и их регресс в послеродовом периоде, несмотря на то, что предрасположенность женщин к АИТ наблюдается и у нерожавших женщин. Так, до 50% женщин с повышенными аутоантителами к ЩЖ заболевают послеродовым тиреоидитом, а 20-40% из них впоследствии страдают гипотиреозом [272]. Это связывают с таким явлением, как микрохимеризм – длительное персистирование в тканях и кровеносной системе небольшой популяции генетически отличных клеток, которое может являться следствием двустороннего клеточного обмена между организмом матери и плода даже при нормально протекающей беременности [25, 64]. Что касается влияния возраста на риск возникновения АИТ, то по данным ряда авторов пик частоты обнаружения повышенных уровней антитиреоидных антител приходится на 45-55 лет, в то время как гипотиреоз, обусловленный АИТ, чаще встречается в более старшем возрасте [95, 117].

Факторы питания и окружающей среды. Вклад факторов окружающей среды в этиопатогенез АИТ составляет около 20% и связан, в первую очередь, с инициацией ими нарушений в механизмах врожденного и адаптивного иммунного ответа, формирования аутоиммунных клонов иммунокомпетентных клеток [169, 307]. Существенную роль в развитии патологии ЩЖ, в том числе АИТ, играют нарушения метаболизма йода, селена, железа, а также вредные привычки (табакокурение), прием некоторых лекарственных средств, неблагоприятные экологические и производственные факторы (ионизирующее облучение, химические вещества и т.д.).

Йод. Йод является ключевым компонентом гормонов ЩЖ, тироксина (прогормон) и трийодтиронина (активный гормон), синтез которых происходит в фолликулярных клетках железы [136]. Данные о связи между уровнем потребления йода и наличием циркулирующих антител к ЩЖ свидетельствуют о том, что продукция аутоантител к антигенам эндокринного органа наблюдается как при дефиците йода в рационе, так и избыточном его потреблении [66, 177].

Недостаточное потребление йода может привести к узловому зобу, при котором антигены ЩЖ высвобождаются в кровоток с последующим образованием аутоантител [308]. В то же время, избыточное потребление йода или увеличение потребления йода в регионах с его дефицитом также сопровождается повышением риска АИТ. В Китае, например, через 3 года после введения йодирования соли в 1996 г., распространенность АИТ составляла 0,5% в районах с умеренным дефицитом йода, 1,7% в районах с более чем достаточным потреблением его, и 2,8% в зоне избыточного потребления [105].

В Дании, ранее являвшейся регионом легкой и средней степени дефицита йода (средняя концентрация йода в моче 61 мкг/л), через 5 лет после обязательного обогащения соли йодом йодный статус населения значительно улучшился. Средняя концентрация йода в моче достигла 101 мкг/л. Вместе с тем, распространенность положительных тестов на антитела к антигенам ЩЖ выросла для анти-ТПО с 14 до 24%, а для анти-ТГ с 14 до 20% [35]. Однако, несмотря на описанное краткосрочное неблагоприятное воздействие, повышение уровня потребления йода с недостаточного до оптимального в конечном итоге приводит к снижению распространенности АИТ [331].

Селен. ЩЖ характеризуется самой высокой концентрацией селена в организме и способностью депонировать его даже в условиях выраженного дефицита [184]. В тироцитах экспрессируется ряд селенопротеинов, наиболее важными из которых являются дейодиназы, глутатионпероксидаза и селенопротеины [236]. Основные их функции представлены в таблице 1.2. [30].

Существуют данные о связи дефицита селена с развитием аутоиммунного тиреоидита. Так, обследование более чем 6000 жителей двух округов провинции Шэньси (Китай) показало обратную ассоциацию между уровнем селена в сыворотке крови и шансом приобрести АИТ, гипотиреоз, субклинический гипотиреоз и увеличение ЩЖ [196]. Также было обнаружено, что селен в сыворотке отрицательно коррелировал с сывороточным титром анти-ТПО и анти-ТГ [261].

Основные селенопротеины, экспрессируемые в щитовидной железе

Селенопротеины (сокращенное обозначение)	Функция
Йодтиронин-дейодиназы (DIO), тип I 5'-дейодиназа (ID-I), тип II 5'-дейодиназа (ID-II), тип III 5'-дейодиназа (ID-III)	Синтез неактивного Т3 из активного Т3; синтез Т3 из Т4 (в т.ч. внутриклеточный); синтез неактивного Т3 из Т4 и Т2 из Т3
Глутатионпероксидаза (GPX)	Катализ восстановления H_2O_2 ; защита от оксидативного стресса; антиоксидантная; резервная; снижение количества фосфолипидных гидропероксидаз; предотвращение апоптоза
Селенопротеин P (SELENOP), селенопротеин N (SELENON), селенопротеин S (SELENOS), метионинсульфоксидредуктаза B1 (MSRB1)	Транспорт селена, антиоксидантная защита; разложение H_2O_2 ; контроль функции эндоплазматической сети; защита от оксидативного стресса

Железо. Влияние дефицита железа на состояние ЩЖ, очевидно, обусловлено не столько участием в аутоиммунных процессах, сколько развитием гипотиреоза из-за снижения активности ТПО. Как известно, ТПО является гемзависимым ферментом, и приобретает активность на апикальной поверхности тироцитов только после того, как связывает группу гема, следовательно, для синтеза гормонов щитовидной железы требуется адекватный статус железа. Пациенты с субклиническим гипотиреозом или АИТ с гипотиреозом характеризуются более низкой концентрацией железа в сыворотке и более высокой распространенностью дефицита железа, чем здоровые лица [12, 316]. В то же время, нередко дефицит железа встречается у людей с АИТ на фоне сопутствующих других аутоиммунных заболеваний, таких как целиакия [123] и

аутоиммунный гастрит [54, 216, 228], которые могут являться причиной снижения поступления данного элемента в организм.

Табакокурение. Влияние табакокурения на возникновение АИТ до конца не выяснено [166]. В ряде исследованиях сообщалось, что курение сигарет связано со снижением выработки анти-ТПО [268, 285]. Cho N.H. и соавт. [170] сообщили об отсутствии значимой связи между этими параметрами. В то же время, отдельными авторами была обнаружена положительная тенденция между уровнем метаболита никотина котинина в моче и высокими уровнями анти-ТПО [159].

Вирусные инфекции. Вирусные инфекции могут являться факторами возникновения АИТ за счет активации адаптивного и врожденного иммунитета. Указывается на роль в инициации аутоиммунного поражения щитовидной железы Т-лимфотропного вируса человека типа 1, вируса простого герпеса, краснухи, эпидемического паротита, Эпштейна-Барр, энтеровируса [90]. Кроме того, кандидатами на этиологические факторы развития АИТ являются вирус гепатита С и парвовирус человека В19 [90, 208]. Так, ДНК парвовируса человека В19 была обнаружена у 12% пациентов с АИТ по сравнению с 3% в контроле [50, 263]. Также приводятся данные о роли гепатита С в нарушении механизмов распознавания тироидных структур, что ведет к атаке иммунной системы на клетки ЩЖ и возникновению АИТ [144]. Shen Y. и соавт. [304] в метаанализе приводят данные обследования 1735 субъектов, инфицированных вирусным гепатитом С и 1868 субъектов, не инфицированных данным возбудителем. Показано, что распространенность положительных тестов на анти-ТПО, анти-ТГ и антитироидные микросомальные антитела была в 2,40, 1,96 и 1,86 раза выше у инфицированных субъектов, чем в контрольной группе соответственно.

Лекарственные средства. К лекарственным средствам, связанным с возникновением АИТ и гипотиреоза, относят препараты, которые оказывают влияние на ЩЖ различными путями. Механизмы возникновения лекарственно-индуцированных тиреоидитов представлены в таблице 1.3 [245].

Механизмы возникновения лекарственно-индуцированных тиреоидитов

Механизм	Препараты
Цитотоксический	Амиодарон Литий Hebrix® (иоксагат меглумин/иоксагат натрий) Миноциклин
Иммунная дисрегуляция	Литий Ингибиторы тирозинкиназы Препараты IFN α , IFN β , IL-2 / Денилейкин дифтитокс / Этанерцепт / Леналидомид Моноклональные антитела: анти-TNF α (Инфликсимаб) / анти PD1 (Пембролизумаб, Ниволумаб) / анти-CTLA-4 (Ипилимумаб)
Ишемический	Ингибиторы тирозинкиназы (блокада VEGFR)

Состояние микробиоты. При дисбактериозе кишечника эпителиальный барьер перестает функционировать в нормальном режиме, в результате чего нарушается метаболизм питательных веществ, лекарств и гормонов, экзогенных и эндогенных йодтиронинов и микронутриентов, участвующих в гомеостазе щитовидной железы. Патогенетическую связь с дисбактериозом имеют различные аутоиммунные заболевания, однако она еще не до конца выяснена в отношении аутоиммунной патологии ЩЖ. Было высказано предположение, что дисбактериоз кишечника может являться одним из факторов развития АИТ, так как гипер- и гипотиреоз при этой патологии коррелировал с избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике или с изменениями в составе микробиоты [321].

Витамин D. Исследование случай-контроль показало, что каждое повышение уровня витамина D в сыворотке на 5 нмоль/л снижает риск возникновения АИТ в 1,62 раза [197]. Vozkurt N.C. и соавт. [284] показали, что уровни витамина D в сыворотке крови у пациентов с АИТ значительно ниже, чем

в контрольной группе, а выраженность дефицита его коррелирует с продолжительностью АИТ и концентрацией антител к антигенам клеток ЩЖ. В другом исследовании также было установлено, что у пациентов с АИТ уровень сывороточного витамина D отрицательно коррелирует с содержанием анти-ТПО, а прием в течение 4-х месяцев добавок витамина приводит к значительному снижению титра аутоантител [179].

Аналогичные данные о преобладании дефицита витамина D у пациентов с АИТ, участии его в возникновении и развитии АИТ, эффективности добавления витамина D в схему терапии АИТ были получены и в других работах [77, 116]. Botelho I.M.V. и соавт. [323] обследовали 88 пациентов с АИТ на статус витамина D и аутоиммунные маркеры ЩЖ, а также их взаимосвязь с цитокинами, продуцируемыми клетками Th1, Th2 и Th17 и установили корреляцию между уровнем витамина D и уровнями TNF- α , IL-5 и IL-17. Nodehi M. и соавт. [111] пришли к выводу, что дополнительный прием витамина D оказывает положительный эффект у пациентов с АИТ за счет снижения соотношения клеток Th17/Treg.

Рядом авторов были получены противоречивые результаты [106]. Zhang Q. и соавт. пришли к выводу, что статус витамина D не связан с выработкой аутоантител к ЩЖ, но более высокие уровни витамина D были связаны с более низкими показателями ТТГ [49]. Более того, D'Aurizio et al. выявили отсутствие различий как по частоте дефицита витамина D, так и его концентрациям между 100 пациентами с АИТ и здоровыми лицами [178]. В аналогичной работе Yasmeh J. и соавт. [139] сообщили об отсутствии корреляции между уровнями витамина D и анти-ТПО у мужчин с АИТ и сделали вывод о том, что АИТ не связан с дефицитом витамина.

Химические соединения. Долгосрочных исследований по изучению влияния химических веществ в окружающей среде на физиологию щитовидной железы и на патофизиологические механизмы формирования АИТ в клинической практике не проводилось. В экспериментальных же исследованиях установлено негативное воздействие на ЩЖ полихлорированных бифенилов, пестицидов и,

возможно, бисфенола А, фталатов, бромированных антипиренов, перфторированных химических веществ и ряда других соединений [60, 222, 303, 306].

Ионизирующее излучение. Наиболее частым последствием облучения высокими дозами ионизирующего излучения является первичный гипотиреоз, обусловленный деструкцией ЩЖ. В то же время, у ряда пациентов со злокачественными новообразованиями, не относящимися к ЩЖ, внутренняя либо внешняя лучевая терапия приводила к развитию гипертиреоза Грейвса или аутоиммунному тиреоидиту [209]. Riley A.S. и соавт. [290] приводят данные, что развитие АИТ может быть обусловлено продукцией аутоантител после презентации антигенного материала из некротизированной ткани ЩЖ в результате лучевой терапии I^{131} злокачественных новообразований ЩЖ.

В то же время Reiners С. и соавт. [241] на основании метаанализа данных литературы о влиянии различных видов и дозировок ионизирующего излучения на возникновение гипотиреоза (как деструктивного, так и аутоиммунного) отмечают противоречивость имеющихся сведений. Они указывают на возможную определяющую роль в возникновении аутоиммунного процесса социально-демографических факторов, а также факторов питания и окружающей среды, в том числе, таких как йод и нитраты.

1.3. Роль иммунных факторов в патогенезе аутоиммунного тиреоидита

В патогенезе АИТ ключевую роль играют иммунные механизмы, среди которых наибольшее значение отводят клеточным реакциям иммунитета [63]. На начальном этапе развития заболевания происходит активация Т-хелперов (рисунок 1.2). Антигенпрезентирующие клетки (АПК) представляют антигены ЩЖ Т-лимфоцитам и опосредуют их дифференцировку посредством синтеза специфических цитокинов. В ткани ЩЖ рекрутированные Th1 секретируют IFN- γ и TNF- α , которые, в свою очередь, стимулируют синтез CXCL10 (гамма-интерферон-индуцированный белок 10), который стимулирует рекрутинг Th1. В

результате возникает петля обратной связи, которая инициирует и поддерживает аутоиммунный процесс, в основном через клеточные механизмы с участием Th2, Th17 и Treg. Клетки Th2 участвуют в регуляции гуморального иммунного ответа, Th17 несут ответственность за локальное воспаление, фиброз ткани ЩЖ и атрофию тироцитов. Treg-клетки опосредуют иммуносупрессивный эффект для вышеуказанных субтипов Т-лимфоцитов.

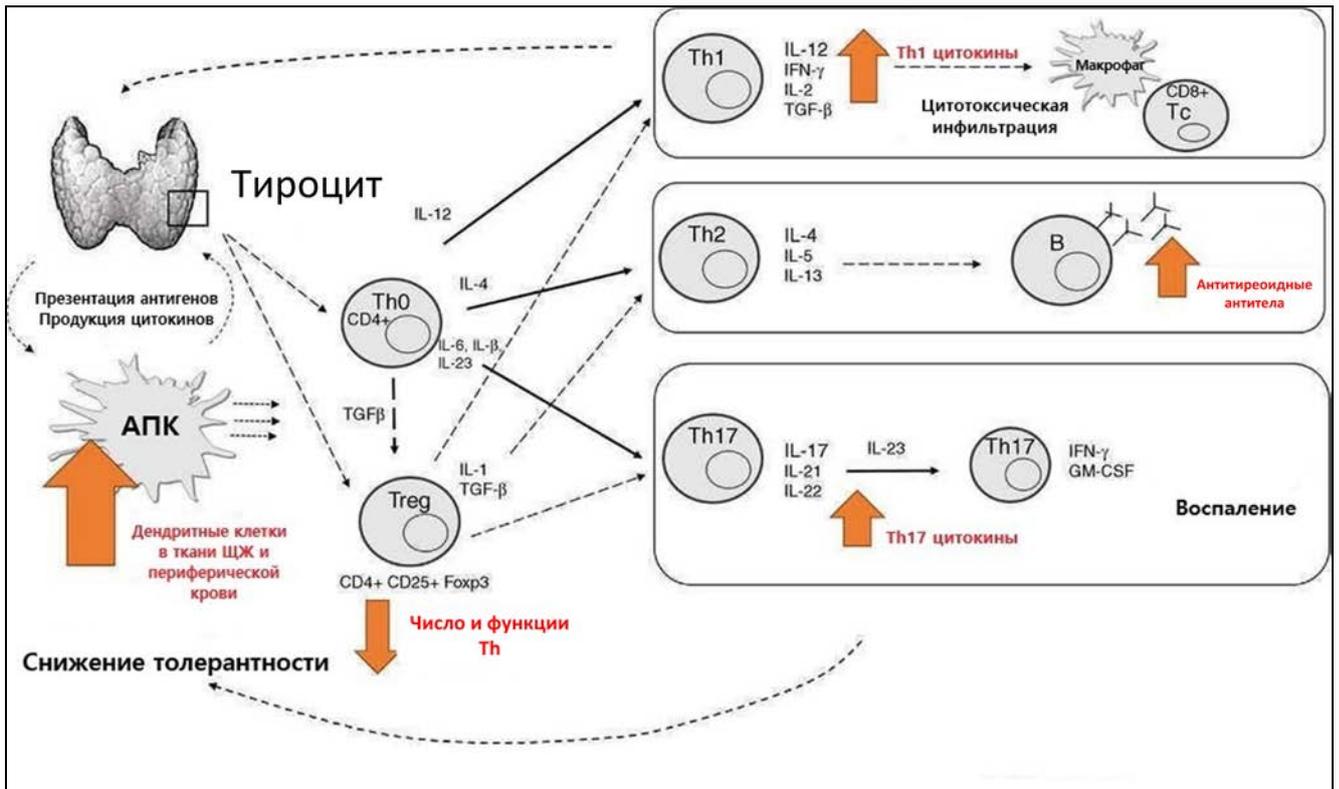


Рисунок 1.2. Дифференцировка CD4⁺ Т-лимфоцитов при АИТ (адаптировано по Ramos-Leví и соавт., 2016 [234]).

Среди различных типов лимфоцитов в развитии аутоиммунной патологии ключевая роль принадлежит изменениям функции Th17 и Treg. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что при АИТ характерно снижение как количества Treg, так и их активности [55, 63, 232]. Данные клетки обеспечивают контроль и регулируют интенсивность иммунного ответа. Достигается иммуносупрессивная функция Treg благодаря синтезу IL-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [265, 326]. TGF- β обеспечивает

иммунологическую толерантность, подавляя образование воспалительных CD4⁺ Т-хелперов (Th1, Th17) и синтез ими IFN- γ и IL-17 [100, 206, 237, 247]. Treg содержат на своей мембране поверхностную цепь CD25 рецептора IL-2R α [40]. Доля CD4⁺CD25⁺ Т-клеток составляет 5-10% от всех CD4⁺ лимфоцитов. Часть из них экспрессирует белок FoxP3 (forkhead box P3), главный фактор транскрипции и специфический маркер Treg, который участвует в дифференцировке и контролирует функцию этих клеток [103]. С мутациями гена *FoxP3* связывают риск развития АИТ [248].

Следует также упомянуть трансмембранный белок CTLA-4 (или CD152), который конститутивно экспрессируется с Foxp3. Данный белок контролирует иммунный ответ путем подавления Т-лимфоцитов и по своему действию является антагонистом другого регуляторного белка – CD28, стимулирующего Т-лимфоциты. Таким образом, CTLA-4 и CD28 обеспечивают оптимальную иммунную реакцию [277]. В метаанализе Hu et al. [52] была показана достоверная связь между риском АИТ и отдельными полиморфизмами гена *CTLA-4* и предложено рассматривать один из них в качестве биомаркера АИТ.

Различают естественные или тимусные (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) и периферические Treg. Естественные Treg распознают аутоантигены и приобретают иммунорегуляторную функцию в тимусе, а затем выходят в периферическую циркуляцию, а периферические – начинают экспрессировать Foxp3 (или иммуносупрессорные цитокины TGF- β , IL-10 или IL-35) в ответ на специфический антиген. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg значительно снижены при АИТ [93], а тяжесть течения АИТ обратно коррелирует с их числом [47].

Было идентифицировано несколько типов Treg, включая CD4⁺CD25⁺ клетки, CD4⁺CD69⁺ клетки, IL10-продуцирующие Treg-клетки типа 1 (Tr1) и CD8⁺CD122⁺ Treg-клетки [29]. Другое подмножество CD4⁺Treg лимфоцитов представлено клетками с экспрессией CD69, но с отсутствием Foxp3. У пациентов с АИТ было зарегистрировано увеличение количества CD4⁺CD69⁺Foxp3⁻ Tregs со сниженной функциональной активностью [191], а также уменьшение количества и функциональной активности CD4⁺CD49⁺LAG-3⁺IL-10⁺ Treg типа 1 [221].

Th17-подгруппа CD4+T-клеток характеризуется продукцией в основном IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 [92]. Дифференцировку Th17 обеспечивают IL-1 β , IL-6 и IL-23, а также транскрипционный фактор ретиноид-связанного гамма-рецептора (ROR γ t) и активация сигнального конвертера и активатора внутриклеточной транскрипции-3 (STAT3). Ряд исследований показал снижение числа Th17 и уровня IL-17 у нокаутных по ROR γ t животных, что сопровождалось уменьшением частоты аутоиммунных заболеваний [103, 121, 180, 218, 330]. В одном из исследований обнаружено увеличение числа циркулирующих Th17 у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [63]. Предполагается, что синтезируемый вышеуказанными клетками ИЛ-17 усиливает локальное воспаление и приводит к фиброзу и атрофии тироцитов [232]. Как системно, так и местно указанный цитокин стимулирует клетки эпителия, фибробласты и макрофаги к продукции медиаторов воспаления, в частности, хемокинов, фактора некроза опухоли -альфа (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и хемотаксического белка моноцитов -1 (MCP1) [265, 282].

Одним из ключевых звеньев патогенеза широкого спектра аутоиммунных заболеваний, в том числе АИТ, является нарушение количественного и функционального соотношения Th17/Treg. Так, Wang C. и соавт. [274] обнаружили повышение количества Th17, уровней экспрессии мРНК IL-17 и ROR- γ t в сыворотке крови пациентов с АИТ на фоне снижения количества Tregs-клеток, уровней мРНК TGF- β и Foxp3. Повышенное соотношение Th17/Treg у пациентов с АИТ и положительную корреляцию с аутоантителами (анти-ТГ) на фоне повышения уровня глюкокортикоидиндуцированного рецептора TNF α (GITRL), который коррелировал с увеличением количества Th17 в крови и ткани ЩЖ пациентов АИТ, установил Liu Y. и соавт. [283]. Результаты ряда исследований, посвященных количественным и функциональным дефектам Treg и Th17 при аутоиммунных тиреопатиях приводит в своем обзоре Трошина и соавт. [29] (таблица 1.4).

Количественные и функциональные дефекты Treg и Th17 при аутоиммунных тиреопатиях

Тип клеток	Заболевание	Лабораторные животные/человек	Количественные и функциональные дефекты
Treg	АИТ	Мыши BALB/c	Снижение CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg и частоты и тяжести АИТ
		Мыши Female CBA/J (H-2k)	Перенос CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg – подавление АИТ
		Человек (взрослая популяция)	Снижение CD4 ⁺ CD25 ^{high} Foxp3 ⁺ Treg
	Болезнь Грейвса и АИТ	Человек (взрослая популяция)	Частичная дисфункция CD4 ⁺ CD25 ^{hi} Treg
		Человек (взрослая популяция)	Повышение процента, но дефектная функция CD4 ⁺ Treg, экспрессирующих GITR, Foxp3, IL-10, TGF-β и CD69, а также CD69 ⁺ CD25 ^{bright} , CD69 ⁺ TGF-β и CD69 ⁺ IL-10 ⁺
		Человек (дети)	Снижение CD4 ⁺ CD25 ^{hi} и CD4 ⁺ Foxp3 ⁺ у пациентов с АИТ
		Человек (взрослая популяция)	Снижение CD4 ⁺ CD69 ⁺ IL-10 ⁺ , CD4 ⁺ CD69 ⁺ NKG2D ⁺ и CD4 ⁺ CD69 ⁺ IL10 ⁺ NKG2D ⁺ Treg
Мыши BALB/cJ	CD4 ⁺ CD25 ⁺ и CD8 ⁺ CD122 ⁺ Treg способствовали переходу от болезни Грейвса к АИТ		
Th17	АИТ	Мыши NOD-H2h4	Th17 способствовали развитию АИТ
		Человек (взрослая популяция)	Увеличение Th17/IL-17
	Болезнь Грейвса и АИТ	Человек (взрослая популяция)	Увеличение Th17/IL-17
		Человек (взрослая популяция)	Увеличение IL-17 при АИТ

Следующим немаловажным звеном патогенеза АИТ является способность тироцитов экспрессировать молекулы HLA II класса на своей поверхности, что обеспечивает презентацию аутоантигенов Т-хелперам [55]. Кроме того, в презентации аутоантигенов определенную роль отводят так называемым микровезикулам (экзосомам). Экзосомы содержат белок теплового шока 60

(HSP60) и амфотерин (HMGB1) – молекулярные структуры, потенцирующие воспалительные реакции [122, 135, 296].

Установлено, что экзосомы несут лиганды, которые могут вызывать провоспалительный ответ посредством TLR, который экспрессируется типичными АПК, в частности дендритными клетками [203]. После стимуляции лигандами TLR через Toll/IL1 рецепторный домен (TIR-домен) рекрутирует адапторные молекулы, такие как белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа (MyD88) и TIR-домен, содержащий TIR-доменсодержащий адаптор, индуцирующий IFN γ (TRIF). Это приводит к активации сигнального пути ядерного фактора каппа-B (NF κ B) и высвобождению провоспалительных цитокинов TNF- α и ИЛ-6 [219].

Cui X. и соавт. [81] установили, что экзосомы даже здоровых лиц могут содержать аутоантигены ЩЖ (ТПО и ТГ), а экзосомы пациентов с АИТ содержат повышенную концентрацию ТПО. Кроме того, экзосомы лиц с АИТ могут эффективно активировать дендритные клетки, что приводит к увеличению синтеза ИЛ-6, а также могут способствовать дифференцировке клеток Th1/Th17A, увеличивая высвобождение IFN- γ /ИЛ-17A соответственно, и подавляют дифференцировку Трег-клеток, снижая высвобождение ИЛ-10.

В патогенезе АИТ также могут играть роль вирусные инфекции. Циркулирующие в ткани ЩЖ вирусы могут стимулировать локальный выброс цитокинов, активируя тироид-специфические Т-лимфоциты на местном уровне, провоцировать иммунную реакцию против структур ЩЖ по принципу молекулярной мимикрии, а также увеличивать риск развития АИТ за счет гиперстимуляции сигнального пути TLR-3 (CD283) [164].

В результате комплексного воздействия описанных выше факторов возникает избыточная стимуляция CD4⁺ Т-клеток, играющих ключевую роль в патогенезе АИТ. Так, Th1, которые преобладают в ткани ЩЖ по сравнению с другими иммунокомпетентными клетками при АИТ [63, 232], активируют цитотоксические лимфоциты и макрофаги, что ведет к непосредственной гибели

фолликулярных клеток. В свою очередь, Th2 избыточно стимулируют В-лимфоциты и плазмоциты, синтезирующие аутоантитела.

Цитокины, источником которых являются клетки лимфоцитарного инфильтрата ЩЖ, играют ключевую роль в повреждении тироцитов. При этом немаловажной является их способность стимулировать сами клетки ЩЖ к высвобождению провоспалительных медиаторов, тем самым усиливая и поддерживая аутоиммунный ответ [39]. В результате вызванной провоспалительными цитокинами (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-12) экспрессии Fas (CD95) и FasL, а также проапоптотических протеинов, происходит апоптоз тироцитов [39, 55, 232].

Как указывалось выше, количество Th17 и в крови, и в ЩЖ при АИТ существенно увеличивается. Нарастают, соответственно, и концентрации цитокина IL-17. Недавно выполненное исследование позволило обнаружить дополнительный источник IL-17, которыми могут быть сами фолликулярные клетки [145]. Помимо IL-17, Th17 секретируют и цитокин IL-22. Причем, IL-22 может продуцироваться также лимфоцитами Th22. А основное действие IL-22 направлено на эпителиальные клетки. К настоящему времени доказано увеличение количества Th22 в крови и ткани ЩЖ при АИТ [220]. Однако влияние IL-22 на тироциты на данный момент не изучено. Следует также указать, что ключевую роль в пролиферации и дифференцировке Th17 играет плеiotропный цитокин IL-21. Повышенные уровни его были обнаружены как в ткани ЩЖ, так и в крови пациентов с АИТ, а фолликулярные клетки ЩЖ при АИТ демонстрируют высокую экспрессию рецептора IL-21 [163].

Кроме того, в ткани ЩЖ пациентов с АИТ был идентифицирован еще один провоспалительный каскад, связанный с инфламмосомами (высокомолекулярные комплексы, которые активируют воспалительные каспазы и IL-1 β). Данный каскад характеризуется повышенной экспрессией нескольких компонентов воспаления (NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC и каспаза-1) и связанных с ними цитокинов (IL-18 и IL-1 β), провоцирующих гибель клеток ЩЖ через пироптоз [87]. Авторы предлагают два механизма, посредством которых инфламмосомы

способствуют аутоиммунному повреждению ЩЖ при АИТ. При первом механизме активация инфламмасом в фолликулярных клетках вызывает иммунный ответ, опосредует пироптоз клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов. При втором механизме, который образует петлю обратной связи с первым, провоспалительные цитокины инфильтрированных лимфоцитов приводят к увеличению экспрессии компонентов инфламмасы в фолликулярных клетках и усиливают активацию инфламмасом.

Роль В-клеток при АИТ в основном заключается в продукции патологических количеств аутоантител, действие которых направлено против аутоантигенов ЩЖ – ТПО и ТГ [234]. Несмотря на то, что вклад аутоантител в повреждение ткани ЩЖ по сравнению с Т-клетками и цитокин-опосредованным апоптозом относительно незначителен, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность при АИТ также играет роль в апоптозе фолликулярных клеток ЩЖ [55]. Кроме того, анти-ТПО могут индуцировать оксидативный стресс [39, 289], а также способны связывать комплемент [128]. Патогенетическое значение анти-ТГ на данный момент до конца не выяснено в связи с отсутствием у них способности связывать комплемент или вызывать деструкцию клеток ЩЖ [128].

Нельзя также не сказать об участии в патогенезе АИТ дополнительных факторов, которые могут играть роль в развитии заболевания. В частности, на течение АИТ оказывает влияние повышенное потребление йода. Выявленное увеличение концентрации циркулирующих аутоантител на фоне высокого уровня йода, вероятно, связано с рядом факторов. В том числе, возможно, повышается иммуногенность высокойодированного ТГ за счет возникновения новых йодсодержащих эпитопов или распознавания субдоминантных эпитопов. Это может облегчить представление аутоантигенов антигенпредставляющими клетками, а также повысить аффинность связывания с рецепторами Т-клеток [331].

Это подтверждается исследованием аутоиммунного тиреоидита у мышей, в котором лечение йодсодержащими препаратами усиливало транскрипцию

молекул ICAM-I, запускаемую реактивными формами кислорода и, в частности, перекисью водорода, генерируемой в тироците для утилизации йода [67, 176]. Кроме того, высокореактивные формы кислорода могут связываться с липидами и белками мембран, вызывая повреждение тироцитов и высвобождение аутоантигенов. Другими вероятными эффектами высокого потребления йода у восприимчивых людей являются повышенное производство инфильтрирующих щитовидную железу Th17, ингибирование развития Treg и аномальная экспрессия связанного с ФНО лиганда, индуцирующего апоптоз, в тироцитах, что приводит к их апоптозу [98].

Дополнительным фактором может выступать увеличение экспрессии молекулы межклеточной адгезии-I (ICAM-I) на тироците, что сопровождается ускоренной инфильтрацией ЩЖ мононуклеарами и потенцированием воспаления [67].

Определенное значение в патогенезе АИТ играет также поступление в организм селена. Treg-клетки, играющие ключевую роль в предотвращении развития АИТ, характеризуются более устойчивым редокс-гомеостазом (баланс окислительно-восстановительных процессов), чем обычные CD4⁺ Т-хелперы. Поэтому они менее чувствительны к проапоптотическому действию H₂O₂. Причиной может выступать более высокая экспрессия тиоредоксина (Txn1), влияющего на эффекторную роль Treg в предотвращении аутоиммунных реакций. Txn1 в процессе ферментативного восстановления молекулярных субстратов окисляется, а регенерация его осуществляется селенопротеином тиоредоксинредуктазой 1 (Txnrd1). Поэтому содержание Txnrd1, а значит и экспрессия Txn1 в Treg-клетках напрямую зависят от поступления селена в организм [30].

Иммуносупрессивная роль витамина D при АИТ осуществляется в несколькими механизмами [69, 183]: (1) связывание витамина D с его рецептором предотвращает активацию Т-лимфоцитов дендритными клетками, что ведет к снижению выработки провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-5, IL-17 и TNF- α) и угнетению опосредованного цитокинами иммунного ответа; (2) подавление

экспрессии витамином D гена HLA класса II в клетках ЩЖ ведет к снижению пролиферативной активности лимфоцитов и секреции ими воспалительных цитокинов; (3) дефицит витамина D ведет к росту пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, в результате чего усиливается секреция аутоантител и их повреждающее действие на клетки ЩЖ; (4) витамин D ингибирует дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th17 и, как следствие, снижает секрецию цитокинов IL-17 и IL-21.

1.4. Основные клинические проявления аутоиммунного тиреоидита

Основными клиническими формами АИТ являются гипертрофический тиреоидит с зобом (тиреоидит Хашимото) и атрофический тиреоидит (идиопатическая микседема) с уменьшением объема ЩЖ [15].

В случае сохранения нормального уровня тиреоидных гормонов АИТ, как правило, не имеет клинических проявлений. Иногда регистрируется увеличение объема ЩЖ, которое сопровождается развитием компрессионного синдрома. Компрессионный синдром характеризуется явлениями одышки, дисфагии и дисфонии [246]. В редких случаях компрессия может сопровождаться другими симптомами и синдромами: ощущением сдавления трахеи, сочетающимся с кашлем и стридором, трахеомалацией и асфиксией; синдромами верхней полой вены, Ортнера, Бернара-Горнера; компрессией диафрагмального нерва; лёгочно-сердечной недостаточностью; церебральной ишемией; синус-тромбозом; отёком мозга; хилотораксом; венозным тромбозом; портальной гипертензией; варикозным расширением вен пищевода и кровотечением из них и т.д. [18].

В ряде случаев АИТ может дебютировать в виде транзиторной тиреотоксической фазы, обусловленной как деструкцией тироцитов, так и кратковременным синтезом стимулирующих антител к рецептору ТТГ. При этом, тиреотоксикоз практически никогда не имеет развернутой клиники и продолжается не более 4-6 месяцев с возвратом в эутиреоз или развитием гипотиреоза [28].

В случае развития гипотиреоза снижение циркулирующих гормонов ЩЖ отрицательно сказывается на скорости метаболизма, что отражается на функционировании всех систем организма. Большинство клинических проявлений у пациентов с гипотиреозом вызвано отложением гликозаминогликанов в связи с увеличением синтеза гиалуроновой кислоты и снижением скорости метаболизма [41].

Клинически признаки и симптомы гипотиреоза при АИТ обычно не распознаются пациентом в течение длительного времени [246]. Зачастую возникающие симптомы для гипотиреоза неспецифичны, особенно у пожилых пациентов, у которых меньше классических признаков заболевания, чем у более молодых людей [150]. Наиболее типичные клинические проявления затрагивают различные органы и системы организма:

- **Кожные покровы.** Кожные проявления зависят от степени гипотиреоза и этнической принадлежности пациента [41]. Обычно выявляется ксеродермия, утолщение кожи, непереносимость холода, сетчатое ливедо и выпадение волос с наружных краев лба и бровей – «симптом королевы Анны» [41, 246]. Лицо пациента одутловатое, язык утолщен. Могут предъявляться жалобы на выпадение волос и ломкость ногтей [246].
- **Сердечно-сосудистая система.** Наиболее частой находкой является брадикардия, за которой следует низкий вольтаж зубцов и отрицательный зубец Т на электрокардиограмме, кардиомегалия и выпот в перикарде [28, 41, 246].
- **Опорно-двигательный аппарат.** Со стороны скелетно-мышечной системы могут присутствовать утомляемость, синдром запястного канала, миопатия и артрит [41]. Миопатические симптомы проявляются проксимальной мышечной слабостью, сопровождающейся повышением уровня креатинкиназы в сыворотке крови [41, 252]. Хорошо известна связь между артритом и гипотиреозом [57, 278]. Bland et al. [243] ранее описал артрит, сопровождающий пациентов с гипотиреозом, который характеризуется поражением коленных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и

плюснефаланговых суставов без наличия синовита. Считается, что в основе лежит зависимое от ТТГ увеличение синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликана. Это наблюдение подтверждается благоприятной реакцией на заместительную терапию тироидными гормонами, которая ведет к снижению синтеза ТТГ [243, 278].

- **Психоневрологическая система.** Часто наблюдаются сонливость и заторможенность наряду с депрессией, тревогой и задержкой психомоторного развития [41, 246]. Пациенты также могут жаловаться на ухудшение памяти. Исследования показали снижение церебрального кровотока и метаболизма глюкозы в ткани мозга [62].
- **Пищеварительная система.** Вследствие снижения моторики органов желудочно-кишечного тракта основным гастроэнтерологическим симптомом аутоиммунного тиреоидита являются хронические запоры [41, 246]. Также проявлениями заболевания может быть диспепсия и гастроэзофагальный рефлюкс, дискинезия желчных путей по гипотоническому типу. Сопутствующие аутоиммунные заболевания могут выступать причиной пониженной кислотности и мальабсорбции [102].
- **Эндокринная система.** Наиболее частыми нарушениями менструального цикла у женщин с АИТ и гипотиреозом являются олигоменорея и меноррагия [96]. У мужчин может снижаться концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, а также свободного тестостерона [264].
- **Другие проявления.** Пациенты с гипотиреозом могут иметь вторичную гипонатриемию из-за разведения плазмы, вызванного снижением клиренса свободной воды. В совокупности с накоплением мукополисахаридов, сниженной скоростью клубочковой фильтрации и низким сердечным выбросом гипонатриемия приводит к развитию системного отека [137]. Гипотиреоз также характеризуется аномальным уровнем липидов – более чем у 90% пациентов наблюдается повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В из-за снижения печеночного клиренса вследствие снижения печеночных рецепторов ЛПНП [99].

Перечень основных клинических проявлений гипотиреоза при АИТ и его последствий приведены в таблице 1.5.

Таблица 1.5 (начало)

Клинические проявления и последствия гипотиреоза [151]

Система организма	Клинические проявления	Симптомы и последствия
Общий обмен веществ	Увеличение веса, непереносимость холода, повышенная утомляемость	Повышение индекса массы тела, низкий уровень метаболизма, микседема*, переохлаждение*
Сердечно-сосудистая	Утомляемость при нагрузке, одышка	Дислипидемия, брадикардия, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция или увеличение толщины интимы*, диастолическая дисфункция*, выпот в перикард*, гипергомоцистеинемия*, изменения ЭКГ*
Нейросенсорная	Охриплость голоса, снижение вкуса, зрения или слуха	Невропатия, вестибулярный синдром, снижение обонятельной и вкусовой чувствительности
Психоневрологическая	Нарушение памяти, парестезии, снижение настроения	Нарушение когнитивной функции, замедленное расслабление сухожильных рефлексов, депрессия*, деменция*, атаксия*, синдром запястного канала и другие синдромы защемления нерва*, микседематозная кома*

Клинические проявления и последствия гипотиреоза [151]

Система организма	Клинические проявления	Симптомы и последствия
Желудочно-кишечный тракт	Запор	Снижение перистальтики пищевода, неалкогольная жировая дистрофия печени*, асцит (очень редко)
Эндокринная	Бесплодие и пониженная фертильность, нарушение менструального цикла, галакторея	Зоб, нарушение метаболизма глюкозы, бесплодие, сексуальная дисфункция, повышенный уровень пролактина, гиперплазия гипофиза*
Опорно-двигательная	Мышечная слабость, судороги, артралгия	Повышение уровня креатинфосфокиназы, синдром Хоффмана*
Система крови	Кровотечение, усталость	Легкая анемия, приобретенная болезнь фон Виллебранда*, снижение содержания протеина С и S*, увеличение ширины распределения эритроцитов*, увеличение среднего объема тромбоцитов*
Кожа и волосы	Сухость кожа, выпадение волос	Грубая кожа, «симптом королевы Анны»*, серовато-желтоватый оттенок кожи ладоней*, очаговая алопеция*
Электролиты и функция почек	Снижение функции почек	Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, гипонатриемия*

Примечание: * – нетипичное проявление.

Следует принимать во внимание, что АИТ с различной степенью выраженности гипотиреоза нередко представляет собой часть какого-либо эндокринологического синдрома [28]. В клинической практике наиболее часто встречается синдром Шмидта (щитовидно-надпочечниковый синдром), представляет собой вариант аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа (аутоиммунное поражение коры надпочечников и ЩЖ), и характеризуется клиникой гипокортицизма и гипотиреоза. Кроме того, у молодых людей или детей с кандидозом АИТ может присутствовать в составе синдрома Вейтейкера (кандидо-эндокринный синдром, аутоиммунный полиэндокринный синдром), для которого, кроме кандидоза характерны аутоиммунные поражения надпочечников (гипокортицизм), ЩЖ (гипотиреоз) и паращитовидных желез (гипопаратиреоз).

1.5. Диагностика аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза

В настоящее время диагноз АИТ устанавливается путем выявления комбинации клинических, серологических и сонографических признаков [94], а также данных сцинтиграфии ЩЖ [15]. Хотя гистологические данные диффузной лимфоцитарной инфильтрации с многочисленными лимфоидными фолликулами и зародышевыми центрами остаются «золотым стандартом» для диагностики АИТ, тиреоидэктомия в современных условиях выполняется редко и практически никогда не применяется в диагностических целях. Поэтому после анализа клинических данных для подтверждения диагноза АИТ используют результаты лабораторных и инструментальных исследований.

С целью диагностики АИТ с гипотиреозом в настоящее время используют определение содержания в сыворотке крови ТТГ, тиреоидных гормонов Т3 и Т4, а также аутоантител к ЩЖ [269].

Сывороточный ТТГ остается основным скрининговым тестом на дисфункцию щитовидной железы. Современные клинические руководства рекомендуют использовать определение ТТГ в сыворотке крови в качестве теста первой линии для выявления как явной, так и субклинической дисфункции

щитовидной железы у пациентов с сохранной функцией гипоталамуса и гипофиза [33, 43, 120]. Кроме того, показатель ТТГ используется для оценки заместительной гормональной терапии у пациентов с первичным гипотиреозом [43]. В то же время, для выявления субклинической дисфункции ЩЖ и вторичного гипотиреоза, а также на начальных этапах медикаментозной терапии гипер- и гипотиреоза следует проявлять осторожность при использовании только исследования уровня ТТГ [83]. В этих ситуациях уместно также определять уровни свободных фракций тиреоидных гормонов. Более того, поскольку динамика уровня ТТГ имеет тенденцию отставать от повышения уровня свободных гормонов ЩЖ, важно контролировать тиреоидные гормоны при начальном лечении гипер- и гипотиреоза, чтобы соответствующим образом скорректировать дозы препаратов. Также важно отметить, что уровни ТТГ могут увеличиваться с возрастом из-за относительно более высоких уровней биологически неактивных изоформ ТТГ [38, 313, 319].

Около 99,97% сывороточного Т4 и 99,7% Т3 связаны с Т4-связывающим глобулином, транстиретином, преальбумином или альбумином [120]. Следовательно, только небольшое количество Т4 и Т3 находятся в свободном состоянии и оказывают действие на ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Низкий уровень свободного Т4 в сыворотке указывает на первичный гипотиреоз при повышенном ТТГ, или центральный гипотиреоз в случаях, когда уровень ТТГ нормальный или пониженный [120]. Кроме того, свободный Т4 также является предпочтительным тестом для выявления гипотиреоза у пациентов после терапии гипертиреоза (анти тиреоидными препаратами, абляцией радиоактивным йодом или хирургическим путем).

Измерение уровня Т3 в сыворотке, как общего или свободного, при гипотиреозе имеет ограниченную пользу, так как уровни его часто находятся в пределах нормального диапазона из-за гиперстимуляции оставшейся функционирующей ткани ЩЖ повышенным содержанием ТТГ, а также из-за повышенной регуляции 5'-дейодиназы типа II (ID-II) [223]. Кроме того, уровни Т3 могут снижаться в отсутствие патологии ЩЖ у пациентов с рядом тяжелых

заболеваний (сепсис, травма головного мозга, инфаркт миокарда и др.) из-за снижения периферического превращения Т4 в Т3 и повышенной инактивации гормона ЩЖ [43, 238].

И анти-ТПО, и анти-ТГ являются поликлональными антителами и, как полагают, возникают из-за вторичной реакции на повреждение ЩЖ, способствуя развитию и хронизации АИТ [120]. Оба типа аутоантител повышены почти у 100% пациентов с АИТ, при этом анти-ТПО имеют более высокое сродство и встречаются в более высоких концентрациях. Следует отметить, что данные аутоантитела также обнаруживаются у 50–90% пациентов с болезнью Грейвса, а также встречаются примерно у 10% населения в целом, в среднем в 5 раз чаще у женщин, чем у мужчин [262]. Их значение для людей с нормальной функцией ЩЖ остается неопределенным. Предполагается, что они представляют собой фактор риска в семьях с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ [294].

У пациентов с манифестным гипотиреозом повторное определение аутоантител, как правило, не требуется, поскольку уровень их не влияет на решение о необходимости коррекции терапии. Исследование уровня аутоантител в динамике для оценки прогрессирования АИТ не обладает диагностической и практической значимостью [15]. При оценке же пациентов с субклиническим гипотиреозом рекомендовано определение уровня анти-ТПО, поскольку их присутствие является одним из факторов, влияющим на решение о лечении пациента [43].

Кроме того, результаты измерения анти-ТПО следует учитывать при обследовании пациентов с повторным невынашиванием беременности [43]. Это обосновано тем, что у женщин с диагностическими уровнями данных аутоантител повышен риск выкидыша в первом триместре [91] и преждевременных родов [301], так как может снижаться функциональный резерв ЩЖ из-за АИТ с развитием субклинического гипотиреоза [244]. Повышенные уровни анти-ТГ регистрируются у 60-80% пациентов с АИТ. Для диагностики АИТ рекомендуется одновременное определение анти-ТПО и анти-ТГ. Однако высказывается мнение, что определение анти-ТГ при диагностике АИТ вряд ли оправдано с

диагностической и экономической позиции, так как строгая корреляция между уровнями данных аутоантител отсутствует, а среди всех пациентов с АИТ, позитивных по антитиреоидным антителам, анти-ТПО изолированно определяются в 64% случаев, а анти-ТГ — только в 1% [125].

Инструментальная диагностика предполагает, в первую очередь, ультразвуковое исследование эндокринного органа. При сонографии ЩЖ выделяют две формы АИТ: узловую очаговую и диффузную. Узловая очаговая форма [270] представляет собой гипоехогенный узел обычно небольшого размера с нечеткими границами, что значительно затрудняет дифференциацию от злокачественного узла ЩЖ и может в некоторых случаях потребовать проведения тонкоигольной аспирационной биопсии для установления окончательного диагноза. Ультразвуковая доплерография неспецифична, поскольку узлы могут иметь различный характер кровотока.

Диффузная форма характеризуется множественными гипоехогенными участками небольшого размера [328], обусловленными очагами лимфоцитарной инфильтрации, окруженными участками нормальной паренхимы и фиброза железы, что придает сходство сонографической картине АИТ с подострым тиреоидитом. Рисунок ЩЖ на сонографии при этом напоминает узор шкуры жирафа [322].

При прогрессировании заболевания и развитии хронического гипертрофического тиреоидита будет визуализироваться диффузно увеличенная, псевдодольчатая, гипоехогенная структура ЩЖ с множественными гипоехогенными псевдоузелками, разделенными фиброзными прослойками. В некоторых случаях развивается атрофическая форма, при которой железа уменьшается в размере, характеризуется плохо очерченными контурами и диффузно неоднородной паренхимой. Нередко имеет место реактивное увеличение шейных лимфоузлов.

Другой вид псевдоузлов, наблюдаемый при тиреоидите Хашимото, представляет собой однородные гиперэхогенные образования, которые могут перемежаться с гипоехогенными участками лимфоцитарного инфильтрата

(«белый рыцарь»). Примечательно, что эти области не обладают характерной васкуляризацией при доплерографии и дуплексном исследовании, однако могут визуализироваться периферические сосуды вследствие повышенной васкуляризации прилегающей паренхимы [75].

На ранних стадиях ультразвуковая доплерография обычно показывает диффузную гипervasкуляризацию, которая может иметь схожесть с картиной «пожара» или «тиреоидного ада», характерного для болезни Грейвса, однако в менее интенсивной форме и с более низким пиком систолической скорости в артериях ЩЖ. На поздних стадиях АИТ результаты ультразвуковой доплерографии обычно свидетельствуют о диффузной гиповаскуляризации, а в ряде случаев даже без определяемого кровотока. При хроническом тиреоидите пиковые систолические скорости в нижней щитовидной артерии обычно не превышают 40 см/с [250].

В последней фазе АИТ УЗИ выявляет плохо очерченную железу небольших размеров с диффузно неоднородной паренхимой и отсутствием кровотока на ультразвуковой доплерографии из-за обширного фиброза. Появление быстро растущего узла должно навести на мысль о первичной лимфоме ЩЖ, которая в 60-80 раз чаще регистрируется у пациентов с АИТ, чем в общей популяции [147].

Сцинтиграфия позволяет определить снижение скорости захвата изотопа тканью ЩЖ [15].

Также существуют работы, в которых в качестве дополнительного инструмента к традиционному ультразвуковому исследованию при диагностике АИТ предлагается применение деформационной эластографии, результаты которой показывают существенные различия между средними значениями коэффициента деформации пациентов с тиреоидитом по сравнению со здоровыми [185, 299]

Следует отметить, что у пациентов с увеличением ЩЖ, но отсутствием характерной картины на УЗИ или повышения уровней антитиреоидных антител, даже при высоком индивидуальном риске АИТ (наличие другой аутоиммунной патологии, отягощенный анамнез по АИТ), диагноз носит вероятностный

характер. Установить диагноз АИТ позволяет сочетание трех «больших» диагностических признаков: первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический), повышенные уровни аутоантител к ткани ЩЖ и характерная картина при УЗИ ЩЖ [15].

1.6. Принципы терапии аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза

На данный момент не существует какого-либо способа воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ (иммуносупрессия, плазмаферез и т.д.) с доказанной эффективностью [15]. Традиционное лечение АИТ направлено только лишь на устранение гипотиреоза и для этого используется заместительная гормональная терапия [189].

Заместительная терапия левотироксином, экзогенной формой Т₄, была «золотым стандартом» лечения первичного гипотиреоза на протяжении более 60 лет [287]. Первое использование гормона ЩЖ для лечения гипотиреоза было зарегистрировано в 1890-х годах, когда ЩЖ овцы была трансплантирована пациенту с микседемой [58]. В 1914 г. была осуществлена экстракция тироксина, структура которого была окончательно установлена десять лет спустя [44, 65]. Синтетические препараты тироксина стали доступны для использования с 1950-х годов, однако щитовидная железа животных оставалась основой терапии до 1970-х годов [44, 65].

Тироксин встречается в природе в виде рацемической смеси лево- (натрий-1-тироксин) и декстроформ [65]. Левотироксин был введен в 1962 г., когда стало ясно, что лево-форма лучше всасывается и обладает большей физиологической активностью по сравнению с декстроформой [44, 65]. В 1970-х годах было отмечено, что сочетанное введение LT₄ и LT₃ для успешного лечения гипотиреоза не требуется [143], поскольку препараты Т₃ имеют короткий биологический период полувыведения. В результате подход к лечению был изменен на монотерапию LT₄. На данный момент почти все пациенты с

гипотиреозом получают синтетические препараты тироксина один раз в день [132].

Левотироксин выпускается в виде таблеток и капсул с мягким гелем, внутривенно, а с недавних пор и в жидких формах [143, 286]. Жидкие составы демонстрируют улучшенное всасывание при приеме внутрь с пищей и были разработаны с целью повышения уровня комплаенса [143, 266].

Левотироксин – одно из наиболее часто назначаемых лекарств в мире [129, 162, 286]. ВОЗ относит его к основным препаратам для оказания базовой медицинской помощи [327]. Поскольку левотироксин классифицируется как препарат с узким терапевтическим индексом, небольшие различия в дозе или концентрации в крови могут привести к терапевтической неудаче или побочным реакциям на препарат [280]. Американская ассоциация клинических эндокринологов, Американская тиреоидная ассоциация (АТА) и Эндокринное общество рекомендовали последовательное использование препарата левотироксина одной торговой марки, так как препараты-дженерики могут различаться по силе действия [43–45, 200, 286].

При гипотиреозе прием левотироксина назначается пожизненно [43, 45, 132, 182, 201, 281, 315] за исключением случаев, когда гипотиреоз вызван переходными формами тиреоидита или лекарственными средствами, которые могут быть отменены [54 Sweeney 2014].

Начальная доза левотироксина зависит от возраста пациента, наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а также этиологии и тяжести гипотиреоза [200]. Дозу титруют до тех пор, пока уровень ТТГ не вернется в диапазон нормы [45, 201, 281, 315]. Здоровые взрослые пациенты с манифестным гипотиреозом в возрасте до 50 лет обычно получают полную замещающую дозу левотироксина (1,6 мкг/кг/день) перорально, тогда как пациенты с ИБС или в возрасте 50–60 лет получают более низкую стартовую дозу (25–50 мкг один раз в сутки) [281]. Во время беременности корректировка дозы левотироксина по возможности должна быть нацелена на достижение ТТГ в пределах нижней половины диапазона, специфичного для триместра, или ниже 2,5 мМЕ/л [34]. При

субклиническом гипотиреозе для нормализации сывороточного ТТГ обычно достаточно дозы около 50–75 мкг/сутки.

Из-за длительного периода полувыведения левотироксина (1 неделя) контроль уровня ТТГ следует осуществлять через 4–6 недель после начала терапии или изменения дозировки. После этого пациенты со стабильным нормальным уровнем ТТГ в сыворотке крови должны контролироваться каждые 12 месяцев [43, 281, 315].

Целью лечения левотироксином является уменьшение симптомов гипотиреоза и предотвращение его долгосрочных осложнений [45, 182, 200, 201, 281]. Как правило, контроль заболевания не вызывает сложностей, а адекватная заместительная терапия ведет к полному исчезновению симптоматики [200]. Через несколько лет заместительная доза левотироксина может потребовать корректировки по мере прогрессирования заболевания или если у пациента развиваются другие состояния, влияющие на метаболизм гормонов ЩЖ [200]. Другие факторы, которые могут привести или потребовать корректировки дозы левотироксина включают несоблюдение режима приема лекарств, использование ряда лекарственных средств или пищевых добавок, таких как кальций или железо, а также изменение массы тела и пищевого рациона [286].

Кроме традиционной заместительной терапии существуют дополнительные, немедикаментозные меры, которые могут быть использованы в комплексе лечения гипотиреоза при АИТ.

На данный момент адекватные клинические испытания влияния диеты аутоиммунного протокола (AIP) при АИТ не проводились. Пилотное исследование, проведенное в 2019 году, показало значительное улучшение качества жизни и снижение тяжести симптомов заболевания у женщин с АИТ, соблюдавших диету AIP, однако изменение функции ЩЖ или уровня анти tireоидных антител зарегистрировано не было [36].

Предварительные исследования показывают целесообразность скрининга пациентов с АИТ на наличие целиакии, а также эффективность безглютеновой диеты в комплексной терапии заболевания [73, 186, 198].

Йод играет ключевую роль в функционировании ЩЖ, а его дефицит является одним из патогенетических факторов возникновения гипотиреоза при АИТ [329]. В то же время, избыток йода у пациентов с АИТ может привести к нарушению механизмов толерантности и потенцированию аутоиммунного процесса в железе [126, 131]. Рекомендуемая суточная норма йода для взрослых составляет 150 микрограммов, для беременных и кормящих женщин - 220 и 290 мкг [212].

Селен также играет важную роль в функции ЩЖ, являясь компонентом селенопротеинов, регулирующих синтез и инактивацию гормонов ЩЖ [194, 271]. Два крупных поперечных исследования показали, что уровень селена обратно коррелировал со степенью увеличения ЩЖ и повреждения ткани ее среди женщин [51, 254]. Ряд авторов указывают, что селен способен снижать уровень анти-ТПО [89, 175, 255, 256, 258]. Pirola et al. показали, что длительный прием препаратов селена сопровождается нормализацией уровня ТТГ в группе пациентов с АИТ [257]. В то же время, ряд исследований показал отсутствие изменений функции ЩЖ или уровня аутоантител при краткосрочном использовании добавок селена в комплексной терапии пациентов с АИТ [97, 167].

До сих пор нет единого мнения, оправдано ли использование витамина D в лечении пациентов с АИТ [70, 279]. Ряд исследователей указывают, что лечение лиц с данным заболеванием с использованием кальциферола может замедлить течение развития гипотиреоза, облегчить его симптоматику [77, 116], снизить сердечно-сосудистые риски у пациентов [324], а также способствовать снижению уровня анти-ТПО [179]. Nodehi M. и соавт. [111] приводят данные, что добавка витамина D оказывает положительный иммунологический эффект у пациентов с АИТ за счет снижения соотношения Th17/Treg. С другой стороны, Anaraki V.P. и соавт. [106] пришли к выводу, что устранение имеющегося дефицита витамина D при АИТ не оказало существенного влияния на функцию ЩЖ и течение аутоиммунного процесса.

Тиреоидэктомия обычно назначается при неудовлетворительном ответе на традиционную терапию, либо при подозрении развития опухоли ЩЖ [72].

Guldvog I. И соавт. [311] приводят данные, что в результате оперативного лечения группы пациентов с АИТ и выраженной симптоматикой гипотиреоза на фоне заместительной терапии отмечено улучшение общего состояния, снижение уровня анти-ТПО в сравнении с аналогичной группой пациентов, которым тиреоидэктомия не проводилась. Высказано мнение, что в ряде случаев наличие ЩЖ и вызванное аутоантителами воспаление продолжает оказывать негативный эффект на системном уровне даже при адекватно подобранной заместительной терапии.

Кроме этого, изучается эффективность лечения гипотиреоза на фоне АИТ с помощью лазеротерапии, а также использования стволовых клеток. Так, группа исследователей из Бразилии недавно обнаружила, что низкоэнергетическая лазеротерапия приводит к повышению васкуляризации ЩЖ у больных с АИТ, принимающих заместительную терапию [48]. В исследовании Ercetin С. и соавт. [158] 350 пациентов с АИТ принимали препараты витамина D, железа и селена. Часть из них дополнительно прошла процедуру шести сеансов фотобиомодуляции шеи в проекции ЩЖ. Пациенты, прошедшие процедуру фотобиомодуляции, характеризовались более выраженной динамикой повышения уровня Т3 и снижения уровня анти-ТПО. Авторы предположили, что лазерное облучение снижает интенсивность воспаления в ЩЖ. Эффект использования стволовых клеток в комплексном лечении гипотиреоза при АИТ может достигаться как за счет замещения фолликулярных клеток ЩЖ, о чем свидетельствует работа Kurmann А.А. и соавт. [239], так и посредством влияния на иммунные механизмы патогенеза заболевания, в частности, регулировки соотношения Th17/Treg [149, 300].

1.7. Эффекты гипокситерапии, опыт использования при различных заболеваниях

Гипокситерапия (дыхание гипоксической газовой смесью с содержанием 11-12% O₂) в последние несколько десятилетий достаточно активно используется

как в спортивной подготовке, так и в клинической медицине. Данный вид немедикаментозной терапии хорошо зарекомендовал себя как достаточно эффективное средство в комплексном лечении патологии органов дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, акушерско-гинекологической и офтальмологической патологии, ожирения, вегетососудистой дистонии, гипертонической болезни и др. [5, 10, 76, 224]. В результате применения гипокситерапии отмечается улучшение функциональных показателей основных систем организма, повышение неспецифического иммунитета и адаптационного потенциала [5].

В целом, гипоксия может возникнуть в результате воздействия различных факторов [80]. На рисунке 1.3 представлены основные причины, наиболее типичная локализация и эффекты влияния на иммунную систему патологической и физиологической гипоксии.

Патофизиологическая гипоксия обычно является тяжелой и нестабильной и вызывается рядом факторов, в первую очередь, различными патологическими состояниями. Физиологическая гипоксия, которая является умеренной и стабильной, может быть следствием градиента кислорода в результате процессов естественного развития органов и тканей, особенностей их анатомической структуры и функционального состояния. Эффекты физиологической гипоксии различаются в зависимости от органно-тканевой специфики. В частности, в лимфоидных органах физиологическая гипоксия оказывает стимулирующее влияние на функцию иммунных клеток. Механизм воздействия кратковременной повторяющейся гипоксии на организм достаточно многогранен и относительно хорошо изучен [59, 124, 240].

Большинство транскрипционных ответов на гипоксию опосредуются индуцируемыми гипоксией факторами транскрипции [332], включая фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1) и HIF-2. В условиях снижения поступления кислорода происходит немедленный синтез HIF-1, который отвечает за адаптацию организма к условиям гипоксии. HIF-1 инициирует множество реакций, направленных на повышение эффективности использования кислорода,



Рисунок 1.3. Основные причины, наиболее типичная локализация и эффекты влияния гипоксии на иммунную систему (адаптировано по Chen и соавт., 2021 [80]).

в частности, усиливает экспрессию генов эритропоэтина, гликолитических ферментов, таких как альдолаза А, лактатдегидрогеназа А, фосфофруктокиназа L и пируваткиназа M, усиливает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецепторов VEGF, изменяет экспрессию генов, контролирующих транспорт глюкозы и гликолиз [174]. Ниже приведены основные механизмы влияния гипокситерапии на организм человека.

Эритропоэз. Существует достаточно много работ, в том числе и за последние годы, свидетельствующих о ключевой роли HIF-1 в увеличении скорости образования эритропоэтина в ответ на гипоксию, в результате чего наблюдается достоверное повышение содержания гемоглобина в крови [42, 104, 267, 291]. Кроме того, при гипокситерапии повышается эффективность доставки кислорода к тканям за счет связывания гемоглобина с 2,3-дифосфоглицератом, что значительно облегчает отдачу кислорода в ткани [110, 119]. Следует также отметить, что гипоксия вызывает экспрессию миоглобина в скелетных мышцах [157], что дополнительно увеличивает доступность кислорода.

Ангиогенез. Ангиогенез является отличительным признаком адаптации клеток и тканей к гипоксии [332]. Показано, что HIF активизирует проангиогенный фактор ANGPT-1 и подавляет ANGPT-2 [74], стимулирует экспрессию VEGF и его рецепторов, регулирует проангиогенные хемокины и рецепторы, а также пролиферацию эндотелиальных клеток, регулирует гены клеточного цикла и репликации ДНК [188, 295], способствуя, таким образом, оптимизации доставки кислорода в ткани [101]. Во многих исследованиях сообщалось, что VEGF является наиболее значительным фактором, стимулирующим ангиогенез [79].

Синтез оксида азота. HIF-1a способствует увеличению содержания оксида азота (NO), синтеза цитохрома-450, дофамина и серотонина, гамма-аминомасляной кислоты, тироксина, инсулина и улучшает транспорт глюкозы. Одним из универсальных трансммиттеров организма, регулирующих многие функции и биохимические процессы в клетках, является оксид азота (NO). В частности, NO индуцирует ангиогенез, активирует экспрессию ряда защитных

факторов, включая белки теплового шока [171], антиоксиданты, простагландин-Н-синтазу [213].

Влияние на АТФ-чувствительные калиевые каналы. Интервальная гипоксия улучшает кровообращение и доставку кислорода к тканям за счет эффективной работы АТФ-чувствительных калиевых каналов. Обнаружено, что данные структуры у интактных кардиомиоцитов желудочков, заблокированные внутриклеточным АТФ в нормоксических условиях окружающей среды, начинают открываться через 20-25 минут при умеренной гипоксии. [155].

Избирательная элиминация митохондрий (митоптоз). Интервальная гипоксия увеличивает экспрессию стресс-белков (шаперонов, белков теплового шока) в клетке, в том числе играющих центральную роль в митохондриальном биогенезе [205]. Происходит интенсификация обновления и омоложения митохондрий и митохондриальных ферментов, что позволяет более эффективно использовать кислород. В основе окислительного стресса лежит прогрессирующая деградация митохондрий, которая приводит к накоплению молекулярных дефектов, нестабильности генома, сокращению теломер, метаболическим, гормональным нарушениям и ускорению гликозилирования белков. Непрерывное обновление митохондрий в клетках позволяет снизить степень окислительного стресса, повысить эффективность окислительного метаболизма.

Регуляция интенсивности воспаления и иммунного ответа. Гипоксия и воспаление тесно взаимосвязаны [56, 115]. Помимо общепринятого представления о том, что гипоксия вызывает воспаление, она также может обладать некоторыми противовоспалительными эффектами [56]. Было продемонстрировано, что стабилизация HIF-1 α , основного медиатора передачи сигналов гипоксии, снижает степень воспаления, в частности посредством селективной и устойчивой индукции FoxP3, ключевого регулятора транскрипции Treg [71, 156]. При этом уникальность гипоксической стимуляции заключается в том, что улучшение кровообращения прежде всего происходит в тех тканях, которые изначально находятся в состоянии гипоксии, так как развитие

воспаления сопровождается снижением рН, а эффекты интервальной гипоксии, в частности, расширение капиллярной сети, проявляются в первую очередь в среде с низким рН и повышенной концентрацией молочной кислоты [174].

В последнее время HIF уделяется важная роль во многих аспектах функционирования клеток иммунной системы (рисунок 1.4), что объясняется миграцией иммуноцитов из богатой кислородом сосудистой сети в бедные кислородом очаги воспаления, где они должны адаптироваться к условиям гипоксии.

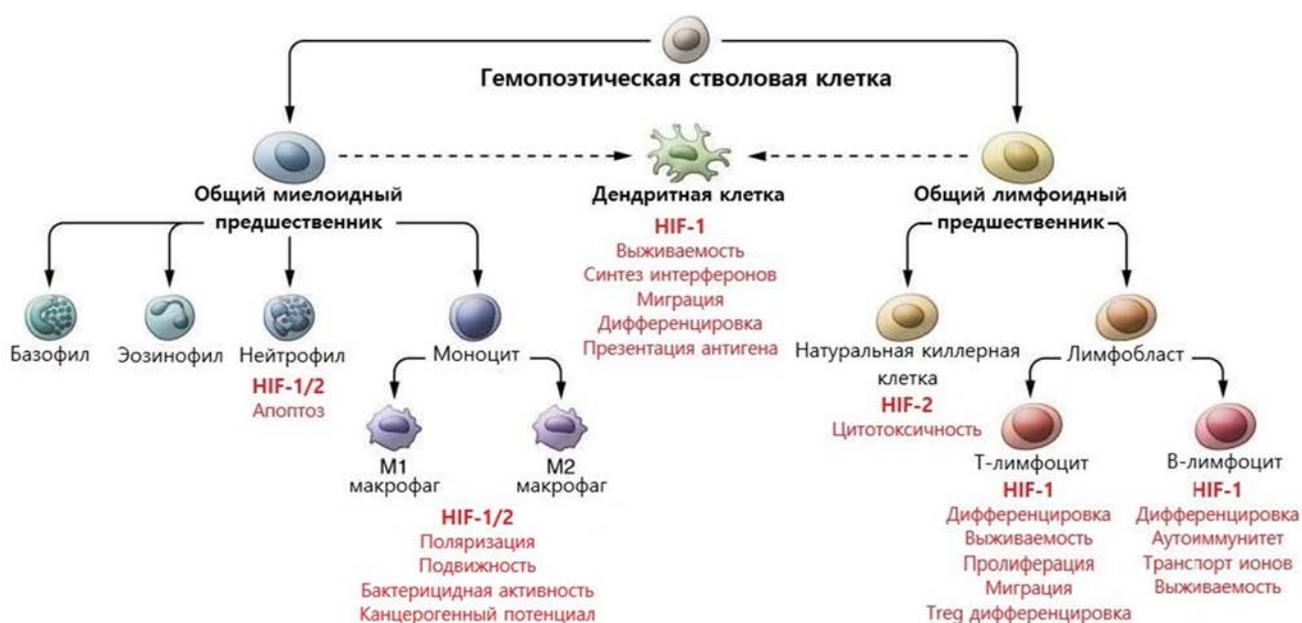


Рисунок 1.4. Влияние HIF на клетки иммунной системы (адаптировано по Taylor R. и соавт., 2016 [154]).

В то время как HIF-1, по-видимому, экспрессируется всеми типами иммунных клеток, HIF-2 в условиях гипоксии более избирательно экспрессируется в нейтрофилах, натуральных киллерных клетках, макрофагах и активированных Т-лимфоцитах [146]. Считается, что HIF играют центральную роль в регуляции развития и функции иммунных клеток и являются ключевыми регуляторами иммунного ответа в условиях воспаления [298].

Благодаря своим благоприятным эффектам на организм человека, гипокситерапия применяется при различных заболеваниях.

Заболевания сердечно-сосудистой системы. Кардиозащитные эффекты интервальной гипоксии связаны с сохранением функции митохондрий и ингибированием калиевых каналов, чувствительных к АТФ, присутствующих в саркоплазматической и митохондриальной мембранах [224].

К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт использования гипокситерапии при кардиоваскулярной патологии. Так, отмечена нормализация сердечного ритма у пациентов с аритмией, чувствительных к эмоциональному стрессу [199]. Гипокситерапия сопровождается улучшением коронарной перфузии после коронарного шунтирования [161]. Проведение комбинации гипо- и гиперокситерапии перед операцией по аортокоронарному шунтированию приводит к снижению концентраций циркулирующего тропонина и лактата, характеризующих развитие миокардиального дистресса [318].

У пациентов с клинической гипертензией в результате гипокситерапии артериальное давление восстанавливается почти до нормальных значений, при этом большинство из них остаются нормотензивными и через 3 месяца без помощи гипотензивных препаратов [214]. После программы чередования гипо- и гипероксии у пациентов со стабильной ИБС регистрируется снижение АД, увеличение фракции выброса, снижение частоты приступов стенокардии, улучшение переносимости физической нагрузки [27, 37, 114].

Реабилитация больных инфарктом миокарда без зубца Q в подостром периоде с применением гипокситерапии более существенно, чем без нее, влияет на процессы ремоделирования миокарда, способствует значимому улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики, а также приводит к достоверному повышению толерантности к физической нагрузке [11].

Бронхиальная астма. Поскольку течение бронхиальной астмы улучшается в условиях проживания в высокогорных районах, а интервальная гипоксия облегчает процесс акклиматизации [195, 227, 251], можно предположить положительный эффект от гипокситерапии в лечении данного заболевания, что было продемонстрировано рядом исследований [138, 259]. Однако из-за различных методов и протоколов, используемых при гипокситерапии, а также

большого разброса данных, необходимы дальнейшие исследования по данной проблеме.

Заболевания нервной системы. Есть убедительные доказательства положительного воздействия периодической гипоксии на восстановление нервной ткани спинного мозга, что выражалось в восстановлении дыхательной и соматической функции у пациентов с травматическим повреждением спинного мозга [109, 242].

Другие патологические состояния, при которых использование периодической гипоксии имеет потенциальную терапевтическую ценность. Гипокситерапия способствует улучшению показателей гликемического контроля у пациентов с диабетом 2 типа, снижая уровень глюкозы в крови и толерантность к глюкозе как после одного сеанса [108], так и при более длительной терапии [130, 173] с сохранением полученного эффекта в течение минимум одного месяца. Зарегистрированы обнадеживающие результаты применения гипокситерапии и при ряде других заболеваний, связанных с иммунным ответом, таких как псориаз, атопия, артрит или аутоиммунный пневмонит [168, 211, 215, 273].

Что касается использования гипокситерапии в лечении АИТ с гипотиреозом, то имеются результаты немногочисленных исследований, описывающих положительные эффекты применения данного метода воздействия на течение заболевания. Отмечается, что использование гипокситерапии стимулирует функцию ЩЖ, увеличивает концентрацию в крови тиреоидных гормонов, снижает уровень ТТГ, что сопровождается улучшением клинической картины заболевания, состояния функциональной системы дыхания, возможностью снижения дозы принимаемого L-тироксина на 25-75 мкг [31, 233]. Арсланбекова А.Ч. и соавт. [7] приводят данные о том, что использование гипокситерапии в комплексном лечении первичного гипотиреоза средней тяжести приводит к улучшению микроциркуляции, реологии крови, нормализации гормонального статуса и положительной клинической динамике заболевания.

В ряде работ Абазовой З.Х. и соавт. [1, 3] представлены результаты исследования влияния гипокситерапии не только на гормональную, но и на

иммунологическую, а также нервно-психическую регуляцию у больных АИТ и гипотиреозом. Показано, что использование гипокситерапии обеспечивает положительную динамику в гормональном статусе пациентов, а именно нарастание уровней Т3 и Т4 в совокупности со снижением продукции ТТГ. В иммунном статусе отмечено статистически достоверное увеличение количества исходно сниженных CD3⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, уменьшение уровня исходно повышенных CD4⁺ лимфоцитов, нормализация иммунорегуляторного индекса, снижение исходно повышенного количества CD20⁺ лимфоцитов, статистически достоверное уменьшение уровня сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов [1, 3]. Также значительно при гипокситерапии снижаются концентрации анти-ТПО (на 52%), анти-ТГ (на 34%). Все это позволяет у 55% больных снизить дозу L-тироксина, а в 20% случаев заместительная гормональная терапия вообще может быть отменена с проведением повторных курсов интервальной гипокситерапии 1 раз в 6 мес. [3]. Сходные данные динамики гормональных и иммунологических показателей были получены авторами и при использовании гипокситерапии у лиц с субклиническим гипотиреозом [2, 23, 32].

Со стороны нервной системы отмечено повышение концентрации и иррадиации возбудительного и тормозного процессов, улучшение их силы и подвижности [4], улучшение показателей умственной работоспособности и тонкой координации движений [3].

Как видно из вышесказанного, применение гипокситерапии является патогенетически оправданным при широком спектре заболеваний человека, включая АИТ с гипотиреозом, что подтверждается большим массивом подкрепленных практическим опытом наблюдений. В то же время, в доступной литературе мы не обнаружили данных о влиянии гипокситерапии на взаимодействие различных звеньев иммунной системы, в частности динамику цитокинового профиля, корреляции уровней ключевых цитокинов как между собой, так и с уровнями тиреоидных гормонов, ТТГ, а также антитиреоидных антител.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных женщин

Работа выполнялась в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО). Все участники исследования предоставляли письменное добровольное информированное согласие. На этапе предварительного отбора все обследованные были проинформированы по всем интересующим аспектам и ознакомлены с целями и характером исследования. Проведенное исследование соответствует всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам. На выполнение работы было получено разрешение комитета по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Достижение цели и решение поставленных задач исследования было реализовано в три этапа. Дизайн исследования представлен в рисунке 2.1.

На I этапе для оценки распространенности АИТ в Донецком регионе нами было обследовано 238 женщин в возрасте от 10 до 60 лет. Отбор женщин в исследование производился методом случайной выборки. Для выявления больных с аутоиммунной патологией щитовидной железы всем лицам проводили стандартное клиническое обследование, а также выполняли лабораторные (определение уровней ТТГ, FT3, FT4, анти-ТПО, анти-ТГ) анализы и ультразвуковое исследование эндокринного органа. Для изучения роли возрастного фактора в развитии АИТ и гипотиреоза при статистической обработке полученных результатов всех женщин распределяли в 5 групп: в возрасте от 10 до 20 лет (n=30), 21-30 лет (n=55), 31-40 лет (n=52), 41-50 лет (n=58) и 51-60 лет (n=43).

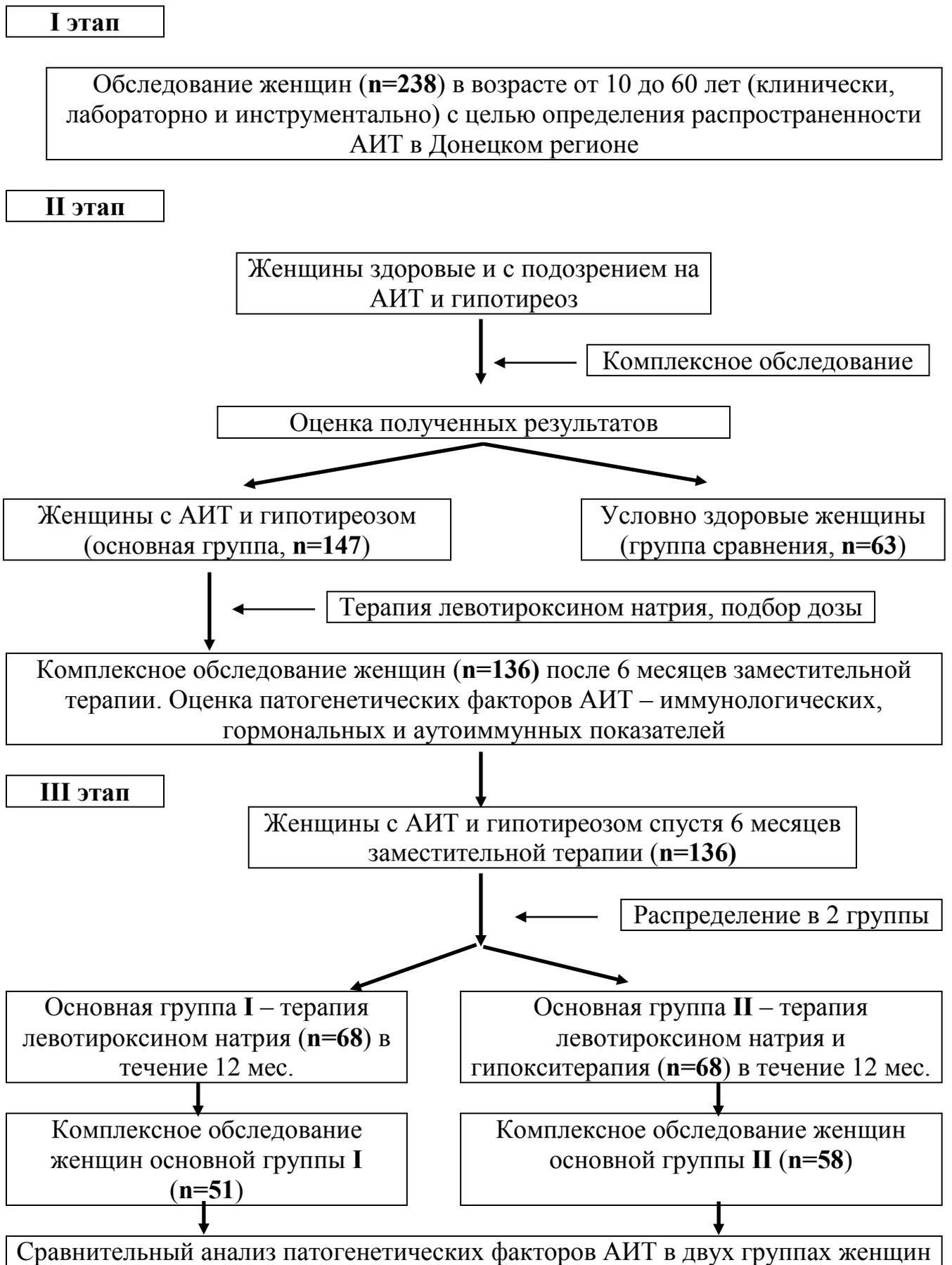


Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

На II этапе работы было проведено комплексное обследование 210 женщин в возрасте 31-47 лет (рисунок 2.1). Тип исследования «случай-контроль». Исследование включало изучение показателей иммунного и гормонального статуса, аутоиммунных факторов у женщин с АИТ в динамике наблюдения – до назначения терапии и по истечении 6 месяцев приема левотироксина натрия.

При отборе пациентов в исследование руководствовались критериями включения и исключения.

Критерии включения в исследование: женский пол, возраст 31-47 лет, впервые установленный на основании стандартных критериев (лабораторных, инструментальных и клинических) АИТ с признаками гипотиреоза, письменное добровольное информированное согласие пациента.

Критериями исключения: наличие подтвержденной ранее аутоиммунной, эндокринной патологии, метаболических расстройств; хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит и др.); прием гормональных препаратов и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.); хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3) возраста обследованных были равны 39,0 (36,0-42,0) лет,

Из 210 лиц, принявших участие в исследовании, 63 условно здоровые женщины характеризовались отсутствием патологии со стороны щитовидной железы. Они составили группу сравнения.

Остальным 147 пациентам был поставлен диагноза АИТ с гипотиреозом. Они составили основную группу.

Дизайн исследования на II этапе предполагал двукратное обследование пациентов – до лечения и через 6 месяцев заместительной терапии левотироксином натрия (рисунок 2.1).

После первого обследования женщинам с АИТ и подтвержденным гипотиреозом назначали препарат левотироксина натрия. Оценка эффективности лечения и коррекция дозы лекарственного средства предусматривала

контрольные исследования уровней в сыворотке крови FT3, FT4 и ТТГ каждые 2 мес. По истечении 6 месяцев непрерывного приема препарата левотироксина натрия в дозе, подобранной индивидуально, повторно было обследовано 136 пациентов. Индивидуально подобранная доза левотироксина, составлявшая от 25 до 150 мг в сутки внутрь, обеспечивала у всех обследованных лиц целевые уровни ТТГ от 0,23 до 3,40 мМЕ/л.

На III этапе все 136 женщин с АИТ и гипотиреозом после 6 месячного курса заместительной терапии и прошедших второе комплексное обследование были распределены в 2 равноценные группы (рисунок 2.1). Первая группа (основная группа I, n=68) продолжала получать стандартную гормональную заместительную терапию препаратом левотироксина натрия еще в течение 12 месяцев. Во вторую группу вошли остальные 68 пациентов (основная группа II, n=68), которым в дополнение к аналогичному 12 месячному курсу лечения левотироксином натрия была назначена гипокситерапия.

Процедуру гипокситерапии назначали пациентам каждые 3 месяца по 10 дней. Выполнение гипокситерапии осуществляли при помощи установки для гипокситерапии четырехместной с индивидуальным заданием и индикацией программ дыхания «БИО-НОВА-204».

Необходимо отметить, что абсолютным противопоказанием к применению метода нормобарической гипокситерапии являются острые соматические и инфекционные заболевания, а также индивидуальная непереносимость. Кроме того, использование метода противопоказано при любых хронических заболеваниях с симптомами значительной декомпенсации или резкого обострения процесса. В нашем исследовании вышеуказанных противопоказаний зарегистрировано не было.

Перед началом процедуры гипокситерапии проводили пробу Штанге, по результатам которой определяли продолжительность компонентов гипоксического цикла, а именно, продолжительность дыхания гипоксической смесью и дыхания атмосферным воздухом. Так, при задержке дыхания до 10 секунд время одного гипоксического цикла составляло 2 минуты, от 10 до 20

секунд - 3 минуты, от 20 до 30 секунд - 4 минуты. В случае задержки дыхания более 30 секунд продолжительность гипоксического цикла составляла 5 минут.

В дальнейшем выполняли трехступенчатый гипоксический тест, включающий дыхание в течение 5-ти минут газовой смесью с 16% O₂ на первой ступени, затем с 14% насыщением кислородом на второй, а при удовлетворительной переносимости (сатурация кислорода выше 86%) - с 12% O₂ на третьей ступени.

Между вдыханием газовой смеси с различным содержанием кислорода нормоксический интервал должен составлять не менее 10 минут. Если при дыхании газовой смесью на первых двух ступенях сатурация кислорода была меньше 86% - то следующую ступень не проводили.

Во время проведения острого гипоксического теста анализировали симптомы непереносимости гипоксии: внезапное появление одышки, увеличение частоты дыхательных движений более 24 в минуту, увеличение частоты сердечных сокращений более 129 ударов в минуту, существенное снижение или повышение артериального давления в пределах 30 мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями до процедуры, появление интенсивного гипергидроза, головокружения или рвоты. Такие симптомы мы трактовали как непереносимость гипоксии и считали проведения гипокситерапии таким больным противопоказанным.

При незначительном снижении АД проводили корректировку продолжительности компонентов гипоксического цикла в сторону уменьшения времени дыхания гипоксической смесью или использовали так называемые "облегченные" сеансы гипокситерапии при 13-15% насыщении кислородом газовой смеси.

Продолжительность компонентов гипоксического цикла корректировали исходя из индивидуальной чувствительности и восприимчивости гипоксии, показателей сатурации кислорода в капиллярной крови (мониторинг при помощи пульсоксиметра), частоты пульса и величины артериального давления.

В период вдыхания гипоксической смеси оксигенация крови колебалась от 85% до 80%, что являлось показателем оптимальной продолжительности компонентов цикла гипоксии. В период нормоксии (дыхание атмосферным воздухом), сатурация снова возрастала до исходных значений (95-100%).

Лечебные сеансы гипокситерапии проводили в циклично-фракционированном режиме. Оптимальный режим гипоксической стимуляции базировался на формуле 5-5-5 - продолжительность гипоксической экспозиции 5 минут, пауза нормобарической респирации – 5 минут, количество повторных серий в одном сеансе 5 раз (рисунок 2.2).

В случае необходимости, продолжительность непрерывного дыхания газовой смесью снижали до 4-х, 3-х и 2-х минут (в зависимости от результатов пробы Штанге и острого гипоксического теста). Содержание O_2 во вдыхаемом воздухе снижается от сеанса к сеансу с 16% до 12%.

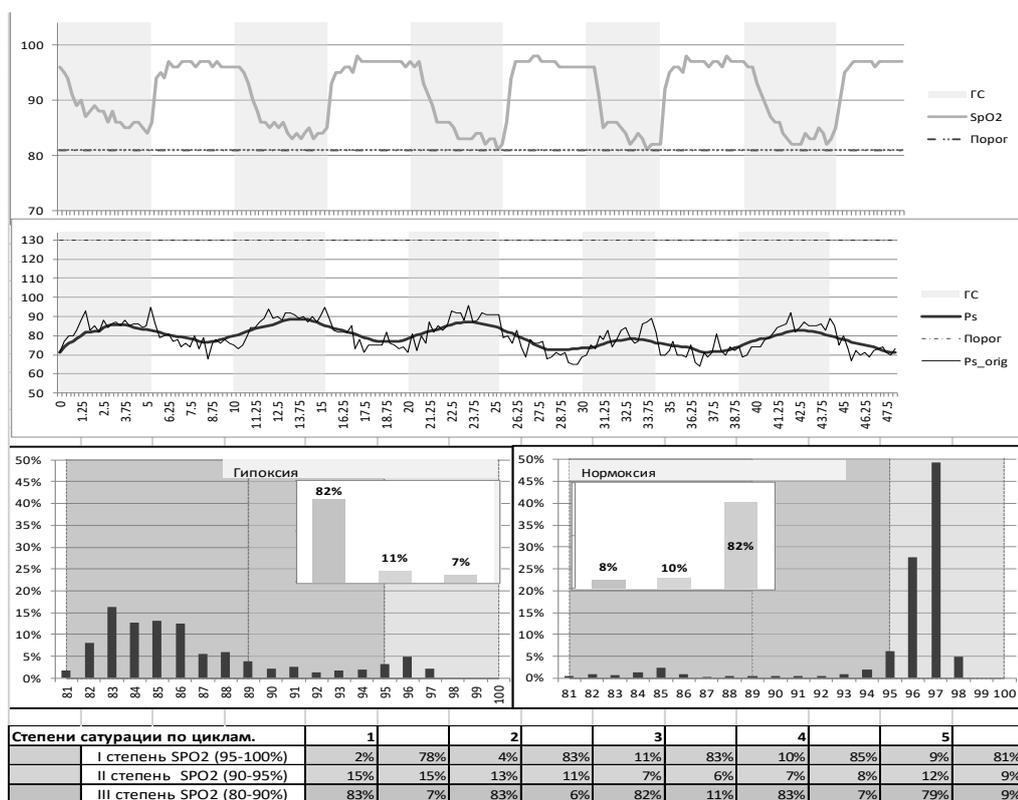


Рисунок 2.2. Графическое изображение 7-го сеанса нормобарической гипокситерапии больной З., 39 лет. Режим 5-5-5. Концентрация гипоксической смеси 10%.

2.2. Лабораторные методы исследования

Биологическим материалом для лабораторных исследований служила сыворотка периферической крови. Кровь отбирали в количестве до 20 мл в утренние часы (с 8.00 до 10.00) натощак с помощью вакуумных систем для внутривенного забора крови производства «HEBEI XINLE SCI AND TECH CO., LTD» (Китай) с активатором свертывания.

Выделенную сыворотку использовали для определения концентраций общих иммуноглобулинов основных трех классов, цитокинов, гормонов и антитиреоидных антител.

Содержание общих иммуноглобулинов классов G, A и M в сыворотке крови определяли с использованием наборов реагентов для иммуноферментного анализа производства компании «Вектор-Бест» (РФ, Новосибирская обл., п. Кольцово). Характеристики вышеуказанных наборов приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Перечень исследованных общих иммуноглобулинов сыворотки и характеристики наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (РФ)

Показатели	Чувствительность / линейность
IgM общий	0,032 / 0-3,20 г/л
IgA общий	0,021 / 0-4,20 г/л
IgG общий	0,200 / 0-24,0 г/л

Наряду с иммуноглобулинами трех основных классов, в сыворотке крови определяли также концентрации интерлейкинов -1 β , -4, -6, -8, -10, -17, фактора некроза опухоли- α , остеопротегерина (OPG), лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL). Для этого использовали иммуноферментные тест системы производства «Вектор-Бест» (РФ), «eBiosciences» (San Diego, CA, США), «Biomedica Medizinprodukte» (GmbH & Co KG, Австрия). Методики выполняли в строгом соответствии с прилагающимися к наборам инструкциями.

Характеристики наборов представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Перечень исследованных цитокинов и характеристики наборов реагентов

Производители	Показатели	Чувствительность / диапазон измерений
«Вектор-Бест»	Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β)	1,0 / 0-250,0 пг/мл
	Интерлейкин-4 (ИЛ-4)	0,4 / 0-100,0 пг/мл
	Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	0,5 / 0-300,0 пг/мл
	Интерлейкин-8 (ИЛ-8)	2,0 / 0-250,0 пг/мл
	Интерлейкин-10 (ИЛ-10)	1,0 / 0-500,0 пг/мл
	Фактор некроза опухоли - α (ФНО- α)	1,0 / 0-250,0 пг/мл
«eBiosciences»	Интерлейкин-17А (ИЛ-17А)	0,5 / 1,6-100,0 пг/мл
«Biomedica Medizinprodukte»	Остеопротегерин (OPG)	1,4 / 0-400,0 пг/мл
	Лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL)	0,2 / 0-40,0 пг/мл

Оценку функции щитовидной железы, а также степень антительного аутоиммунного ответа на ее специфические антигены производили на основании количественных показателей в сыворотке крови ТТГ, FT3, FT4, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (таблица 2.3). Для определения их применяли иммуноферментный анализ и соответствующие наборы реактивов производства «Алкор-Био» (РФ).

2.3. Статистические методы исследования

При выполнении статистической обработки полученных результатов использовались электронные таблицы «Microsoft Excel» и статистические пакеты программ «MedStat» и MedCalc®Statistical Software version 20 (MedCalc Software

Ltd, Ostend, Belgium). Начальная стадия выполнения исследования включала составление подробного плана сбора данных, определялся дизайн эксперимента. Расчет объема выборки показал, что число включенных в исследование женщин достаточно для реализации поставленных задач.

Таблица 2.3

Характеристики наборов реагентов производства «Алкор-Био» (РФ)

Показатели	Чувствительность / диапазон измерений
Трийодтиронин свободный (Т3-св.)	0,5 / 0,0-60,0 пмоль/л
Тироксин свободный (Т4-св.)	1,0 / 0,0-100,0 пмоль/л
Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,05 / 0,0-15,0 мкМЕ/мл
Антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО)	4,0 / 0-500,0 Ед/мл
Антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ)	7,5 / 0,0-1200,0 Ед/мл

На этапе математической обработки количественных признаков осуществлялась оценка вариационных рядов на нормальность распределения результатов. При этом использовался критерий χ^2 , а при выборке небольшого объема (менее 50) – тест Шапирко-Уилка.

В большинстве исследуемых показателей характер распределения был отличным от нормального, поэтому расчет описательной статистики осуществлялся с применением непараметрических методов. Описательная статистика включала определение медианы, 25% и 75% квартилей (Q1-Q3). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Сравнения двух независимых выборок проводили с использованием теста Манна-Уитни, а двух связанных – Т-критерий Вилкоксона. Множественное сравнение независимых выборок выполняли с помощью рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, а в случае выявления статистически значимых различий использовали критерий Данна для парных сравнений.

Долю признака в группе представляли в виде как абсолютных показателей, так и процента с его стандартной ошибкой [16]. Сравнение частот признака в двух группах осуществляли при помощи углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Множественные сравнения частот регистрации признака выполнялись с использованием критерия χ^2 (анализ таблиц сопряженности).

Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

РАЗДЕЛ 3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА И ГИПОТИРЕОЗА СРЕДИ ЖЕНЩИН ДОНЕЦКОГО РЕГИОНА

Для исследования распространенности АИТ в Донецком регионе нами было обследовано 238 женщин, проживающих на Донбассе, в возрасте от 10 до 60 лет. В исследование не включали женщин с наличием подтвержденной ранее аутоиммунной (системные заболевания соединительной ткани, ревматизм, аутоиммунный гепатит и др.) и эндокринной патологии, метаболических расстройств (сахарный диабет и др.); хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит и др.). Также исключались пациенты, принимающие гормональные препараты и иммунодепрессанты (глюкокортикостероидные препараты и др.).

Все пациенты проходили клиническое обследование. Для подтверждения диагноза АИТ назначалось также ультразвуковое исследование щитовидной железы и лабораторные исследования, включавшие, как минимум, определение концентраций антител к ТПО (анти-ТПО) и тиреотропного гормона (ТТГ). Детекция уровней анти-ТПО и ТТГ проводилась с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови, отобранной натощак. Референсными значениями для показателей анти-ТПО считали 0-30 Ед/мл, а для ТТГ – 0,23-3,40 мкМЕ/мл.

Анализ полученных результатов осуществляли как в общей группе пациентов (n=238), так и в зависимости от возраста. Для оценки роли возрастного фактора в развитии АИТ всех женщин распределяли в 5: от 10 до 20 лет (30 женщин), 21-30 лет (55 женщин), 31-40 лет (52 женщины), 41-50 лет (58 женщин) и 51-60 лет (43 женщины).

Выполненная статистическая обработка данных показала, что диагноз аутоиммунного тиреоидита был зарегистрирован у 17 женщин из 238, что составило $7,1 \pm 1,7\%$ (рисунок 3.1). Со сходной частотой у пациентов выявлялись и повышенные значения ТТГ, которые свидетельствовали о снижении функции

ЩЖ – гипотиреозе. Так, концентрации ТТГ более 3,40 мкМЕ/мл были определены у 18 обследованных женщин, что составило $7,6 \pm 1,7\%$ (рисунок 3.2).

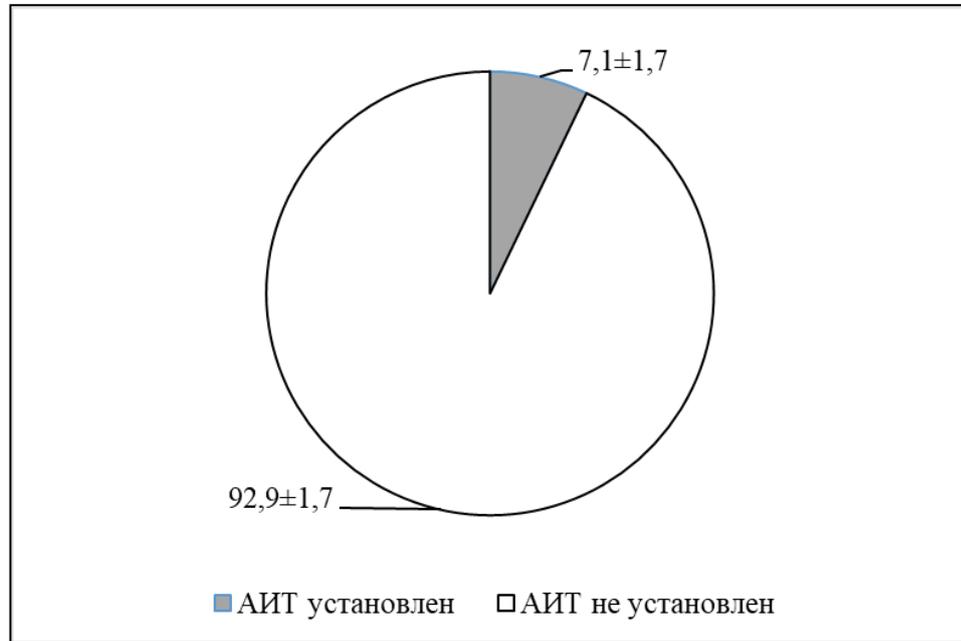


Рисунок 3.1. Распространенность (%) АИТ среди женщин в Донецком регионе (n=238).

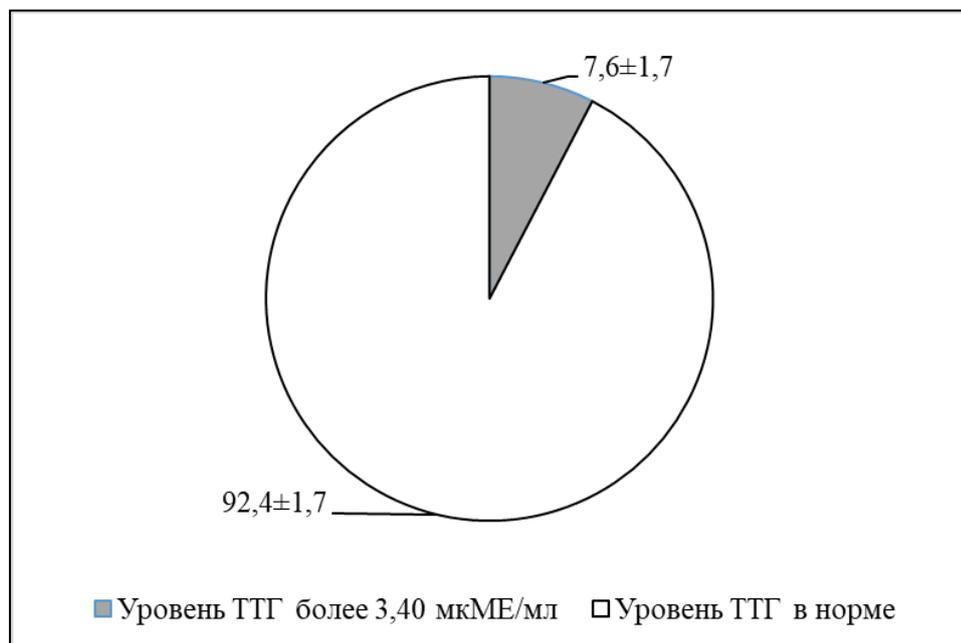


Рисунок 3.2. Распространенность (%) гипотиреоза по концентрациям ТТГ среди женщин в Донецком регионе (n=238).

Наличие же диагностических уровней антитиреоидных антител было обнаружено у 28 женщин, или у $11,8 \pm 2,1\%$ (рисунок 3.3). Необходимо отметить, что у одной женщины был зарегистрирован повышенный уровень ТТГ при отсутствии диагноза аутоиммунного поражения ЩЖ, нормальном показателе анти-ТПО антител (24,1 Ед/мл). А 11 пациентов имели положительный тест на специфические антитиреоидные антитела (значения анти-ТПО более 30 Ед/мл) при значениях ТТГ в пределах референсных значений (от 0,23 до 3,40 мкМЕ/мл).

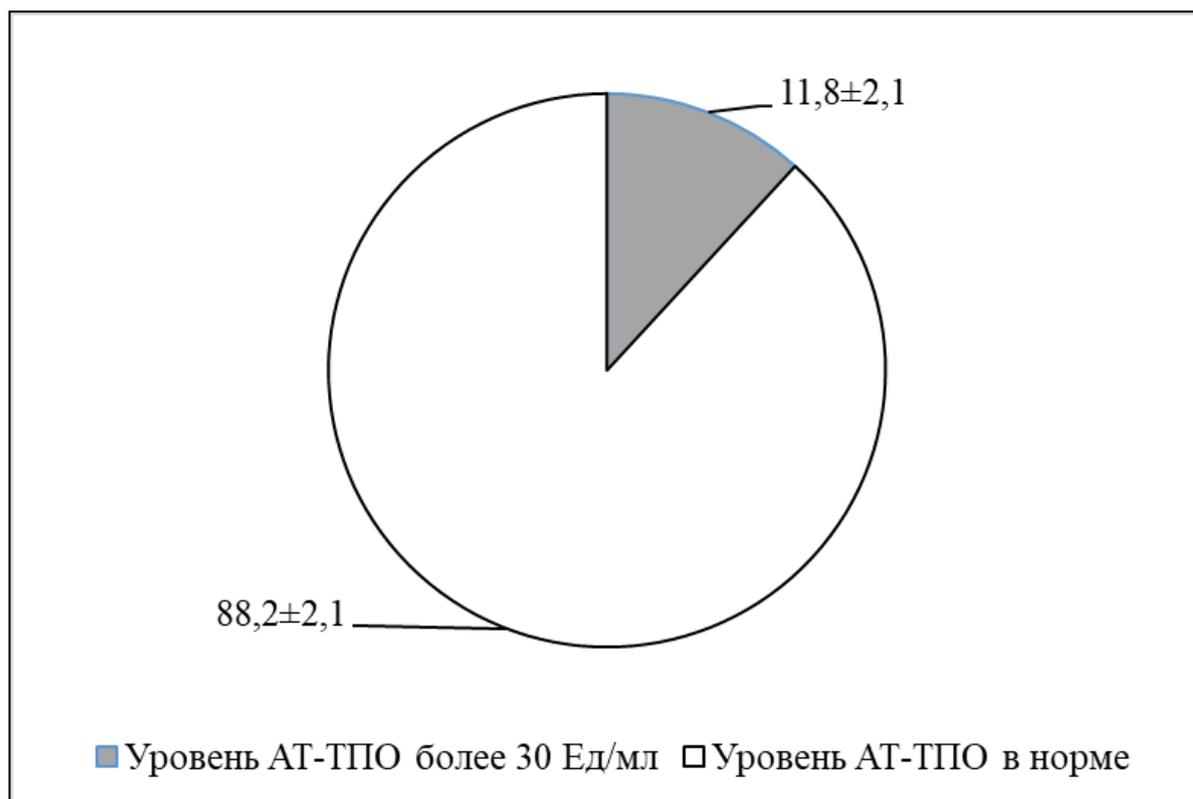


Рисунок 3.3. Распространенность (%) позитивных результатов на антитиреоидные антитела (анти-ТПО) среди женщин в Донецком регионе (n=238).

Анализ выявленных случаев АИТ среди обследованных женщин показал близкую к статистической значимости тенденцию ($p=0,066$) к увеличению частоты встречаемости данной патологии с возрастом (рисунок 3.4). При этом удельный вес пациентов с АИТ составил $3,3 \pm 3,3\%$ (1 случай из 30) в возрастной группе 10-20 лет и $14,0 \pm 5,3\%$ (6 случаев из 43) среди женщин 50-60 лет. В возрастной группе 31-40 лет АИТ был зарегистрирован у 4 женщин из 52

($7,7 \pm 3,7\%$), в то время как среди женщин возрастной группы 41-50 лет аутоиммунное поражение ЩЖ мы выявили у 6 обследованных из 58 ($10,3 \pm 4,0\%$). Следует отметить, что мы не установили ни одного случая АИТ среди 55 обследованных женщин в возрасте от 21 до 30 лет.

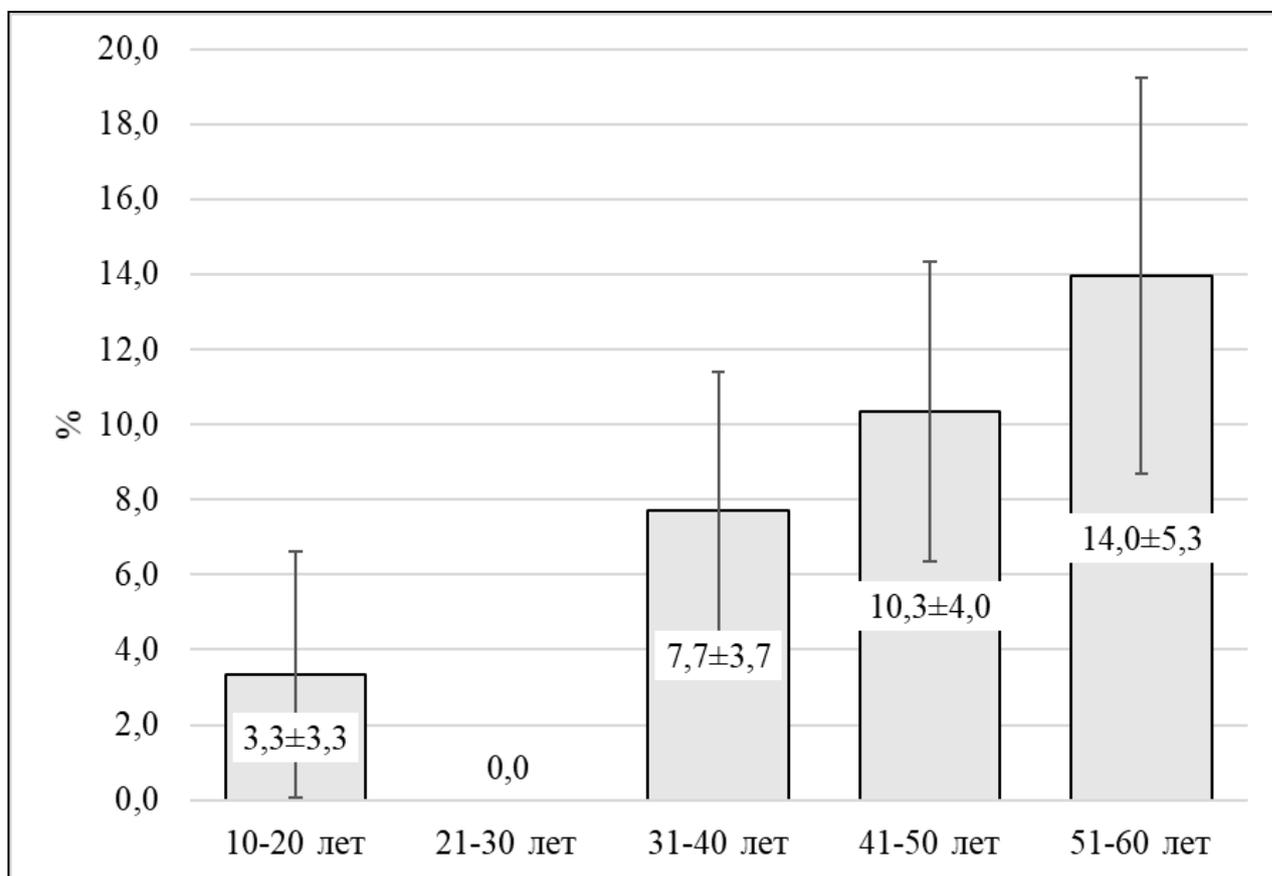


Рисунок 3.4. Процент выявления АИТ среди женщин Донецкого региона в зависимости от возраста (доля±стандартная ошибка доли).

Уровни ТТГ, превышающие $3,40$ мкМЕ/мл, показали сходную с распространенностью АИТ картину (рисунок 3.5), с той лишь разницей, что в возрастной группе 41-50 лет повышенные уровни указанного гормона были выявлены у 7 обследованных из 58 ($12,1 \pm 4,3\%$). При этом степень увеличения частоты гипотиреоза с возрастом несколько не достигала статистической значимости ($p=0,05$). Следует отметить, что в группе женщин 21-30 лет нами также не было выявлено ни одной обследуемой с наличием повышенных уровней ТТГ.

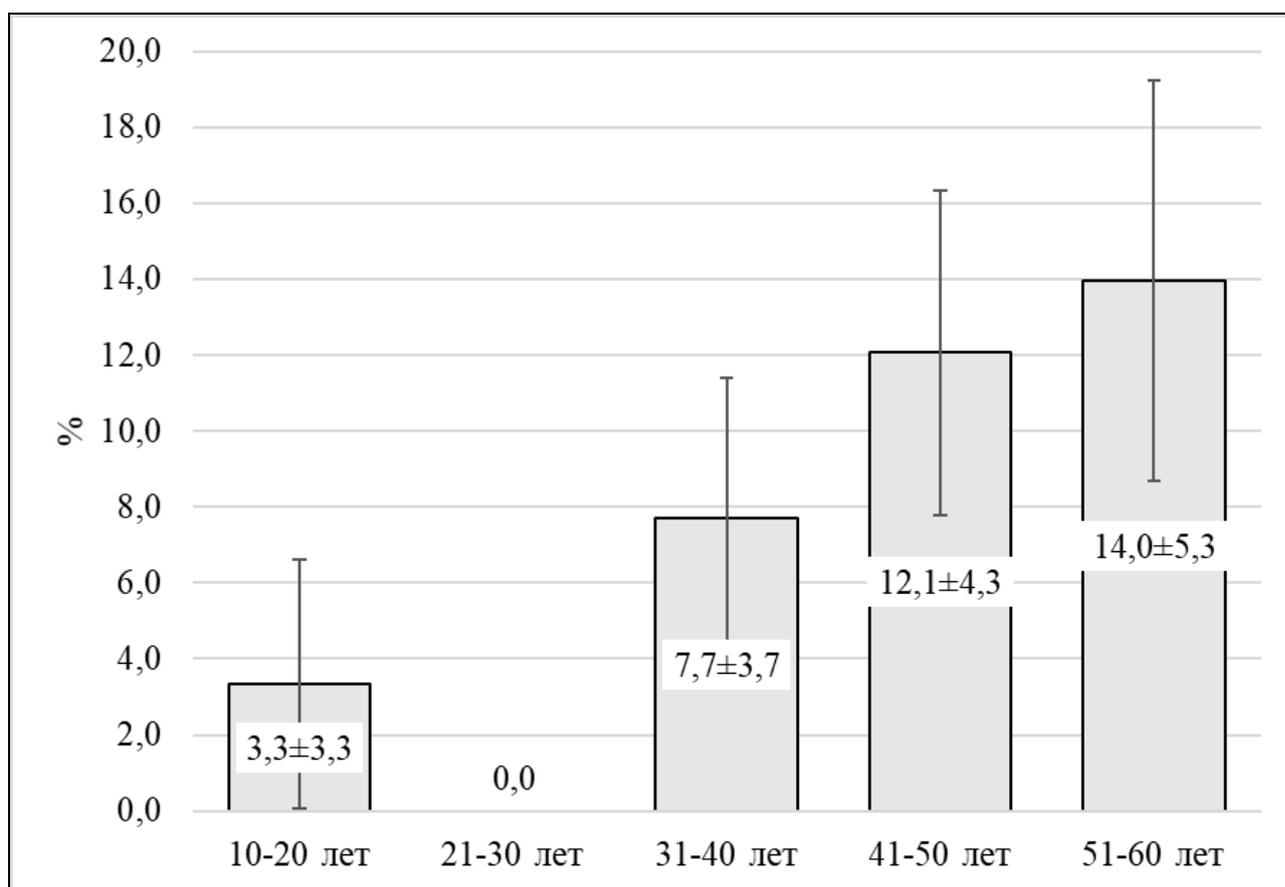


Рисунок 3.5. Процент выявления повышенных уровней ТТГ (более 3,40 мкМЕ/мл) среди женщин Донецкого региона в зависимости от возраста (доля±стандартная ошибка доли).

Достоверный же рост был зарегистрирован для частоты регистрации диагностических уровней антител к тиреопероксидазе – от 3,3±3,3% (1 случай из 30) в возрасте 10-20 лет до 19,0±5,1% (11 случаев из 58) в возрасте 40-50 лет и 18,6±5,9% (8 случаев из 43) в возрасте 51-60 лет ($p=0,01$). При этом была установлена существенная ($p=0,043$) разница между частотами регистрации повышенных концентраций в сыворотке анти-ТПО в группах женщин 21-30 лет (1 случай из 55, или 1,8±1,8%) и 41-50 лет (11 случаев из 58 или 19,0±5,1%). В группе женщин 21-30 лет на фоне отсутствия женщин с выявленным АИТ или повышением концентрации ТТГ более 3,40 мкМЕ/мл, только у одной обследованной был зарегистрирован диагностический уровень анти-ТПО, составивший 54,1 Ед/мл (рисунок 3.6).

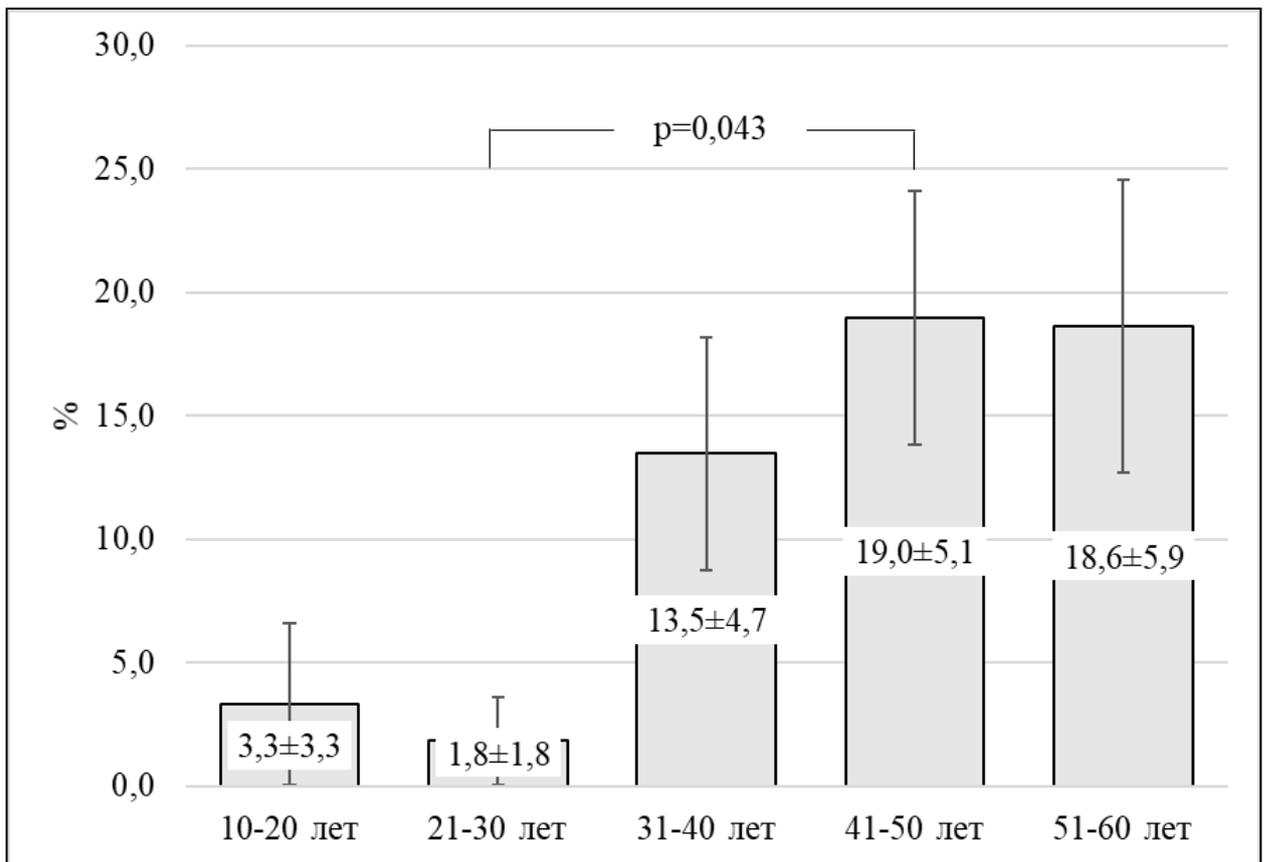


Рисунок 3.6. Процент выявления повышенных уровней анти-ТПО (более 30 Ед/мл) среди женщин Донецкого региона в зависимости от возраста (доля±стандартная ошибка доли).

Наряду с проведением сравнительного анализа частот изученных признаков в пяти выделенных возрастных группах, нами была выполнена оценка частоты регистрации диагноза АИТ, а также диагностических значений вышеуказанных лабораторных маркеров среди женщин в двух объединенных возрастных группах – от 10 до 30 лет и от 31 года и старше.

В результате было установлено, что среди обследованных женщин старшей группы наличие аутоиммунного поражения ЩЖ регистрировалось 16 случаях из 153, что составило $10,5 \pm 2,5\%$ (рисунок 3.7). Данный показатель в 8,8 раз был выше ($p < 0,01$), чем в группе женщин 10-30 лет, среди которых указанная патология была зарегистрирована всего лишь в 1 случае из 85, что составило $1,2 \pm 1,2\%$.

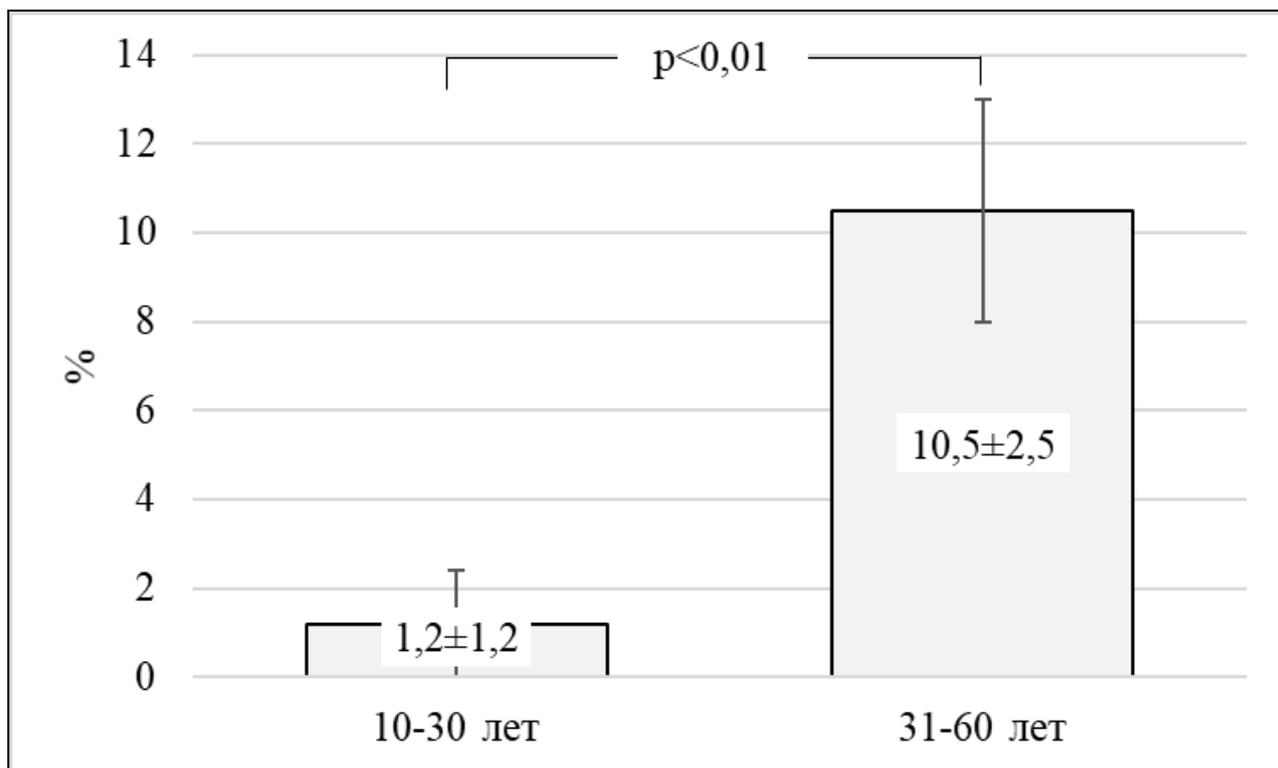


Рисунок 3.7. Частота регистрации АИТ среди женщин Донецкого региона в возрасте 10-30 лет и 31-60 лет (доля±стандартная ошибка доли).

Уровни тиреотропного гормона, превышающие 3,40 мкМЕ/мл, среди женщин в возрасте 31-60 лет нами были зарегистрированы у 17 из 153 обследованных лиц, что составило 11,1±2,5% (рисунок 3.8). Данный показатель в 9,3 раза был выше ($p < 0,01$), чем в группе женщин младшего возраста, в которой повышенное содержание указанного гормона определялось только в 1 случае (1,2±1,2%).

Частота регистрации повышенных уровней анти-ТПО среди обследованных женщин в возрасте 31-60 лет также существенно ($p < 0,01$) превышала аналогичный показатель среди лиц более младшего возраста. Из 153 женщин старшей группы 26 обследованных (17,0±3,0%) характеризовались сывороточными уровнями анти-ТПО, превышающими 30 Ед/мл. В группе женщин 10-30 лет содержание антитиреоидных антител выше референсных значений встречалось в 7,1 раза реже – у 2 из 85 обследованных, что составило 2,4±1,6% (рисунок 3.9).

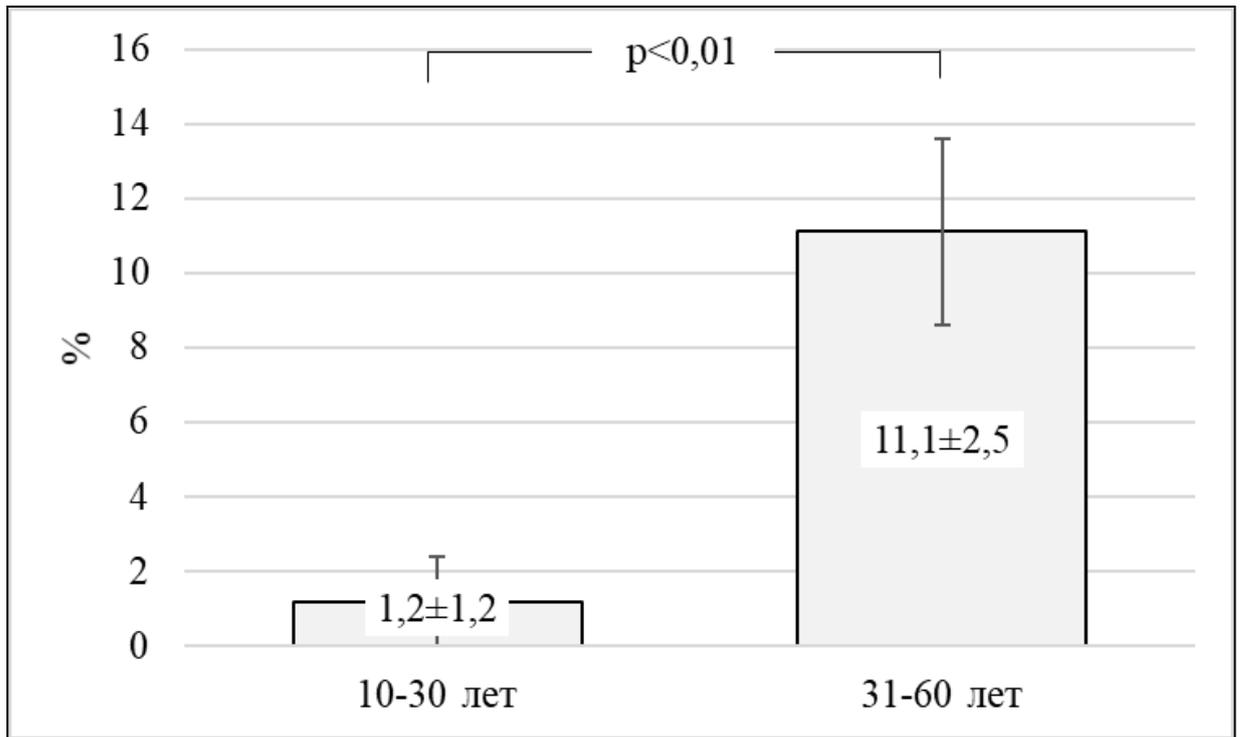


Рисунок 3.8. Частота регистрации повышенных уровней ТГГ среди женщин Донецкого региона в возрасте 10-30 лет и 31-60 лет (доля±стандартная ошибка доли).

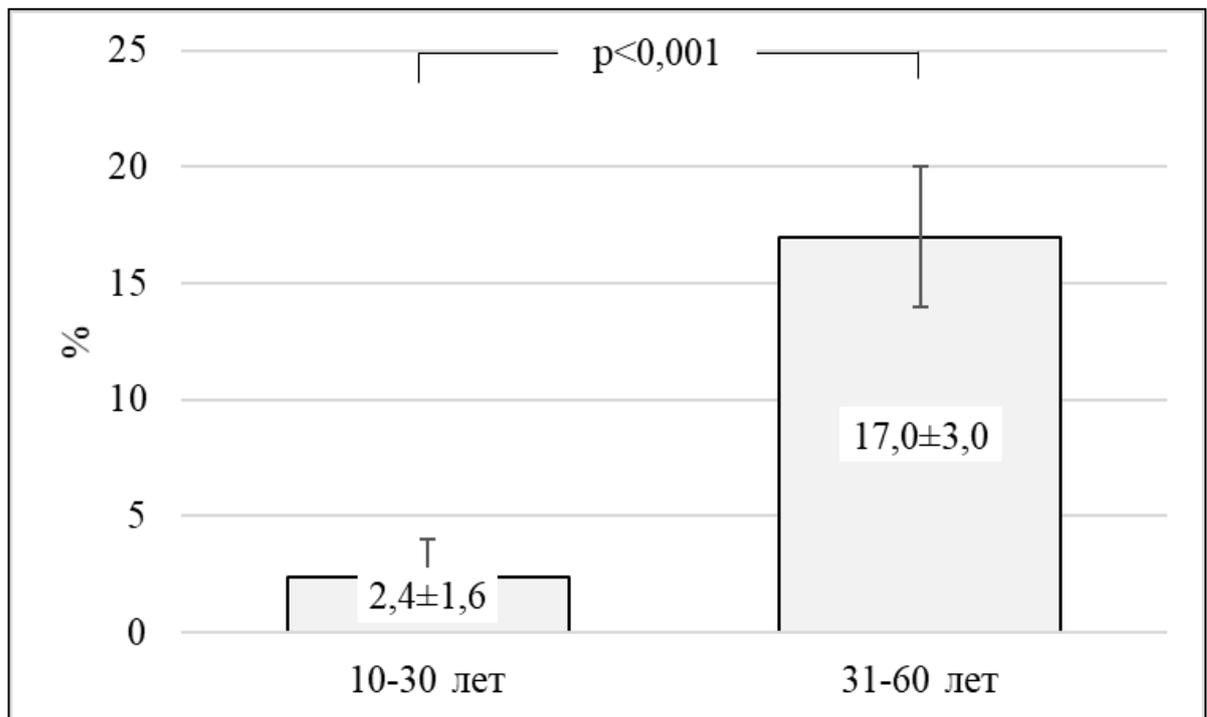


Рисунок 3.9. Частота регистрации повышенных уровней анти-ТПО среди женщин Донецкого региона в возрасте 10-30 лет и 31-60 лет (доля±стандартная ошибка доли).

После анализа частот трех изученных признаков аутоиммунной патологии щитовидной железы нами были определены также и сывороточные концентрации ТТГ и анти-ТПО у обследованных лиц различных возрастных групп.

Установлено, что значения медианы концентраций ТТГ в сыворотке крови в группе женщин 51-60 лет были достоверно выше (таблица 3.1), чем у женщин в возрасте 10-20 ($p<0,05$) и 21-30 лет ($p<0,01$). Женщины в возрасте 41-50 лет также имели более высокие показатели содержания указанного гормона ($p<0,01$), чем лица более молодого возраста (21-30 лет).

Таблица 3.1

**Уровни ТТГ (Ме, Q1-Q3) в сыворотке крови женщин в зависимости от
возраста**

Возраст, лет					Р между группами
10-20 (группа 1, n=30)	21-30 (группа 2, n=55)	31-40 (группа 3, n=52)	41-50 (группа 4, n=58)	51-60 (группа 5, n=43)	
1,87 (1,09-2,34)	1,75 (1,05-2,41)	2,16 (1,52-2,77)	2,43 (1,79-2,96)	2,58 (1,91-2,98)	1-5: <0,05 2-4: <0,01 2-5: <0,01

Аналогичной направленности динамика была характерна и для сывороточных концентраций антител к тиреопероксидазе (таблица 3.2). Так, значения медианы антитиреоидных антител в группах женщин 10-20 и 21-30 лет существенно не различались между собой ($p>0,05$) и не превышали уровень 10,0 Ед/мл. В то же время, у женщин в возрастных категориях 31-40, 41-50 и 51-60 лет наблюдались более высокие ($p<0,01$) концентрации вышеуказанных аутоантител по сравнению с лицами младших возрастных групп. Кроме того, содержание анти-ТПО, зарегистрированное нами в группе женщин в возрасте 51-60 лет, достоверно превышало аналогичный показатель женщин возрастного диапазона 31-40 лет ($p<0,01$).

Уровни антител к ТПО (Me, Q1-Q3) в сыворотке обследованных женщин в зависимости от возраста

Возраст, лет				
10-20 (группа 1, n=30)	21-30 (группа 2, n=55)	31-40 (группа 3, n=52)	41-50 (группа 4, n=58)	51-60 (группа 5, n=43)
9,0 (5,0-10,9)	9,8 (4,3-12,1)	14,9 (10,3-20,9)	21,0 (16,6-26,7)	24,8 (22,2-28,0)

Примечание: P между группами 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-5: <0,01.

Проведенное сравнение концентраций тиреотропного гормона в сыворотке крови женщин двух объединенных групп, а именно 10-30 и 31-60 лет, показало достоверный ($p < 0,001$) рост с возрастом медианы данного показателя от значений 1,80 (1,08-2,35) мкМЕ/мл в группе женщин 10-30 лет до значений 2,37 (1,72-2,91) мкМЕ/мл в группе обследованных женщин в возрасте 31-60 лет (рисунок 3.10).

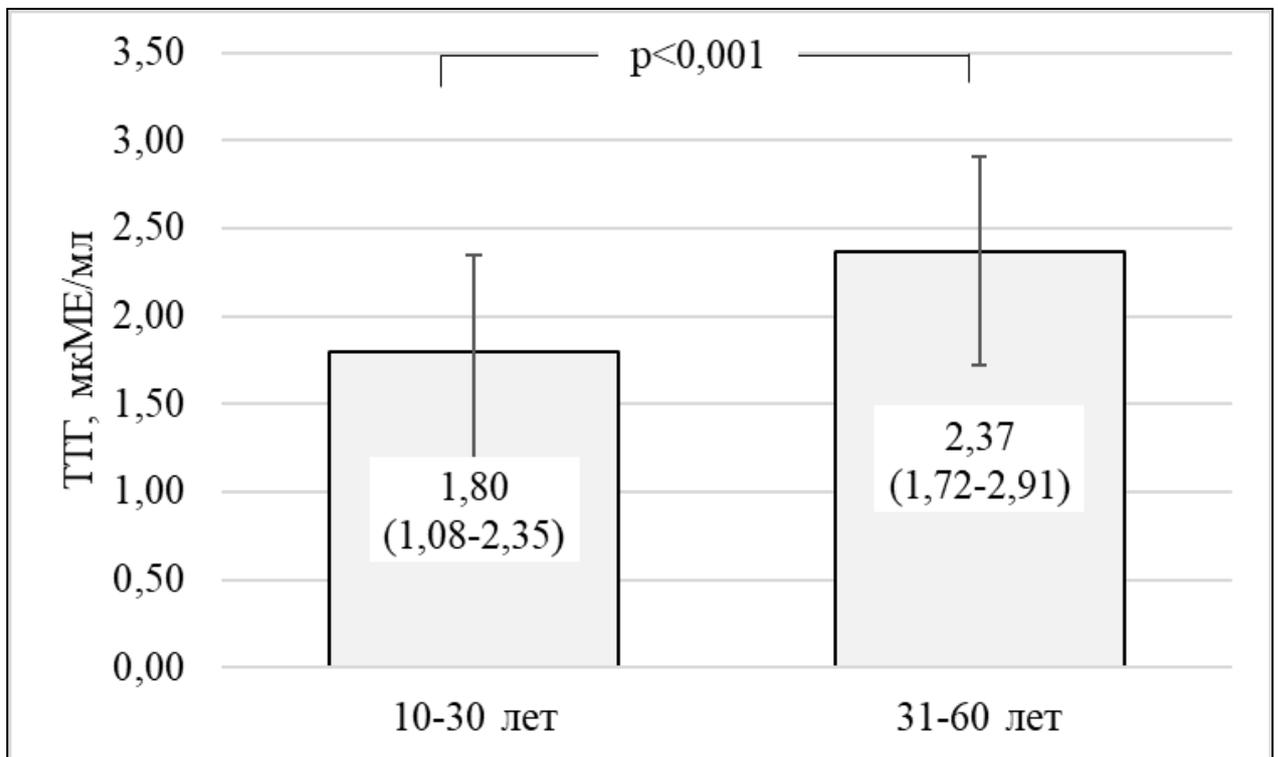


Рисунок 3.10. Уровни ТТГ среди женщин Донецкого региона в зависимости от возраста (Me, Q1-Q3).

Аналогичная динамика наблюдалась и с уровнем анти-ТПО (рисунок 3.11). При значениях медианы и первого-третьего квартилей содержания антитиреоидных антител 9,5 (4,3-12,0) Ед/мл в группе женщин 10-30 лет, обследованные в возрасте 31-60 лет характеризовались более высокими концентрациями аутоантител – 21,2 (14,9-27,0) Ед/мл ($p < 0,01$).

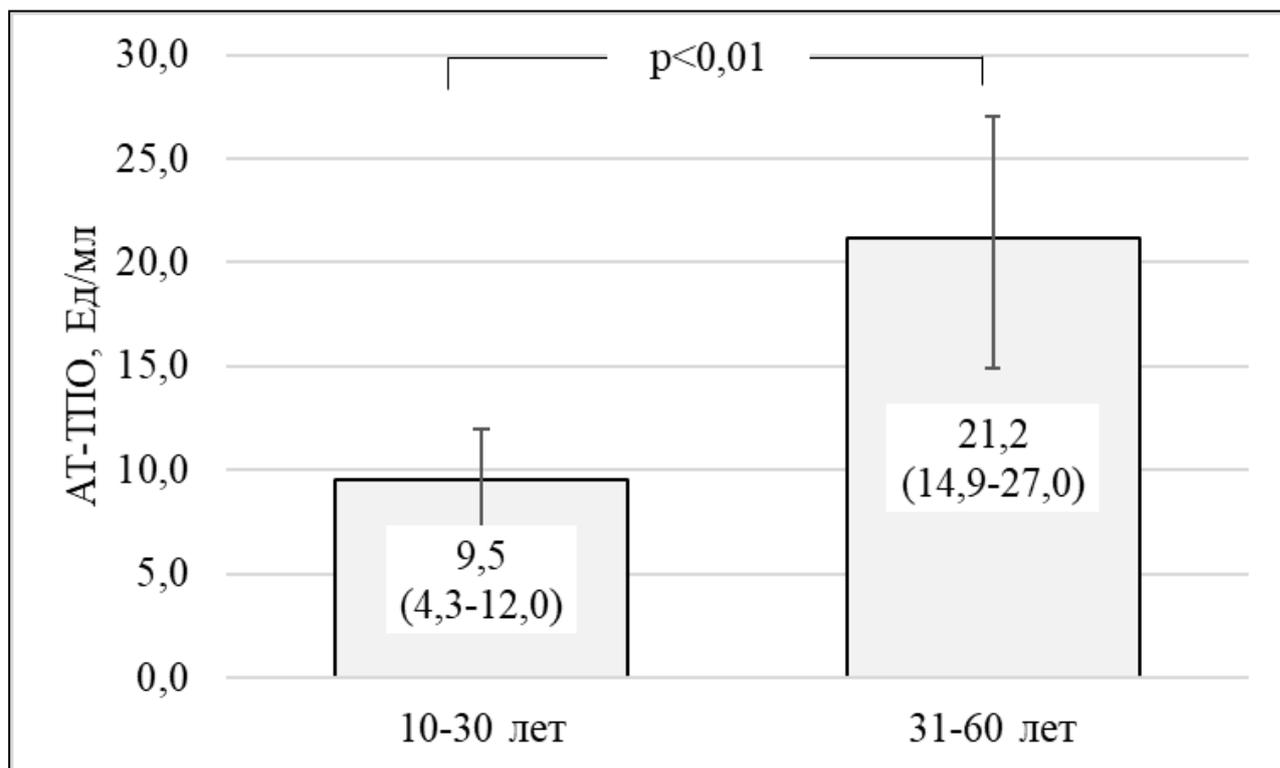


Рисунок 3.11. Уровни анти-ТПО среди женщин Донецкого региона в зависимости от возраста (Me, Q1-Q3).

Таким образом, при обследовании 238 женщин Донецкого региона в возрасте от 10 до 60 лет установлены достаточно высокие показатели распространенности АИТ ($7,1 \pm 1,7\%$), частоты регистрации повышенных уровней ТТГ ($7,6 \pm 1,7\%$) и анти-ТПО ($11,8 \pm 2,1\%$). Показано нарастание с возрастом частоты встречаемости АИТ, гипотиреоза и положительных тестов на анти-ТПО. Частота регистрации АИТ, повышенных уровней ТТГ и анти-ТПО у женщин 31-60 лет соответственно в 8,8, в 7,1 и в 9,3 выше, чем в группе женщин 10-30 лет ($p < 0,01$). С возрастом отмечается также и динамика нарастания ($p < 0,001$) концентраций ТТГ и анти-ТПО от группы женщин 10-30 лет (1,80 (1,08-2,35)

мкМЕ/мл и 9,5 (4,3-12,0) Ед/мл соответственно) до возрастной группы 31-60 лет (2,37 (1,72-2,91) мкМЕ/мл и 21,2 (14,9-27,0) Ед/мл).

Представленные данные свидетельствуют о широкой распространенности АИТ среди женщин Донецкого региона. При этом отмечается нарастание частоты регистрации АИТ с возрастом. Следует учитывать, что в большинстве случаев выявленная аутоиммунная патология ЩЖ сочетается с гипотиреозом. Сделанные выводы подтверждают актуальность АИТ среди женщин Донецкого региона и свидетельствуют о необходимости формирования условий для ранней диагностики АИТ и своевременного назначения патогенетически обоснованной терапии пациентам с установленным диагнозом.

РАЗДЕЛ 4

УРОВНИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И АУТОАНТИТЕЛ, ОТДЕЛЬНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

С целью определения особенностей системной продукции тиреоидных гормонов, аутоантител к антигенам ЩЖ и отдельных иммунных факторов было выполнено обследование 147 лиц женского пола в возрасте 31-47 лет с впервые выявленным АИТ и гипотиреозом. Исследовали концентрации в сыворотке крови, отобранной утром натощак, FT3, FT4, ТТГ, анти-ТПО, анти-ТГ, общих иммуноглобулинов М, А, G, а также ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, RANKL, OPG и соотношения OPG/RANKL.

Для всех вышеуказанных показателей рассчитывали значения медианы и первого-третьего квартилей (Q1-Q3). Сравнения двух независимых выборок проводили с использованием теста Манна-Уитни. Кроме того, при проведении статистической обработки полученных результатов рассчитывали коэффициенты корреляционных связей между изученными маркерами. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs).

Вышеуказанные женщины составили основную группу (n=147). В группу же сравнения были отобраны 63 условно здоровые женщины аналогичного возраста.

4.1. Уровни тиреоидных гормонов и аутоантител у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Анализ содержания гормонов ЩЖ показал достоверное ($p < 0,001$) снижение FT3 в сыворотке крови женщин с АИТ и гипотиреозом (рисунок 4.1). Так, если показатели медианы и первого-третьего квартилей концентраций сывороточного трийодтиронина в группе здоровых женщин составили 4,69 (4,20-

5,35) пмоль/л, то аналогичные показатели, зарегистрированные в основной группе, были равны 2,09 (1,60-2,40) пмоль/л.

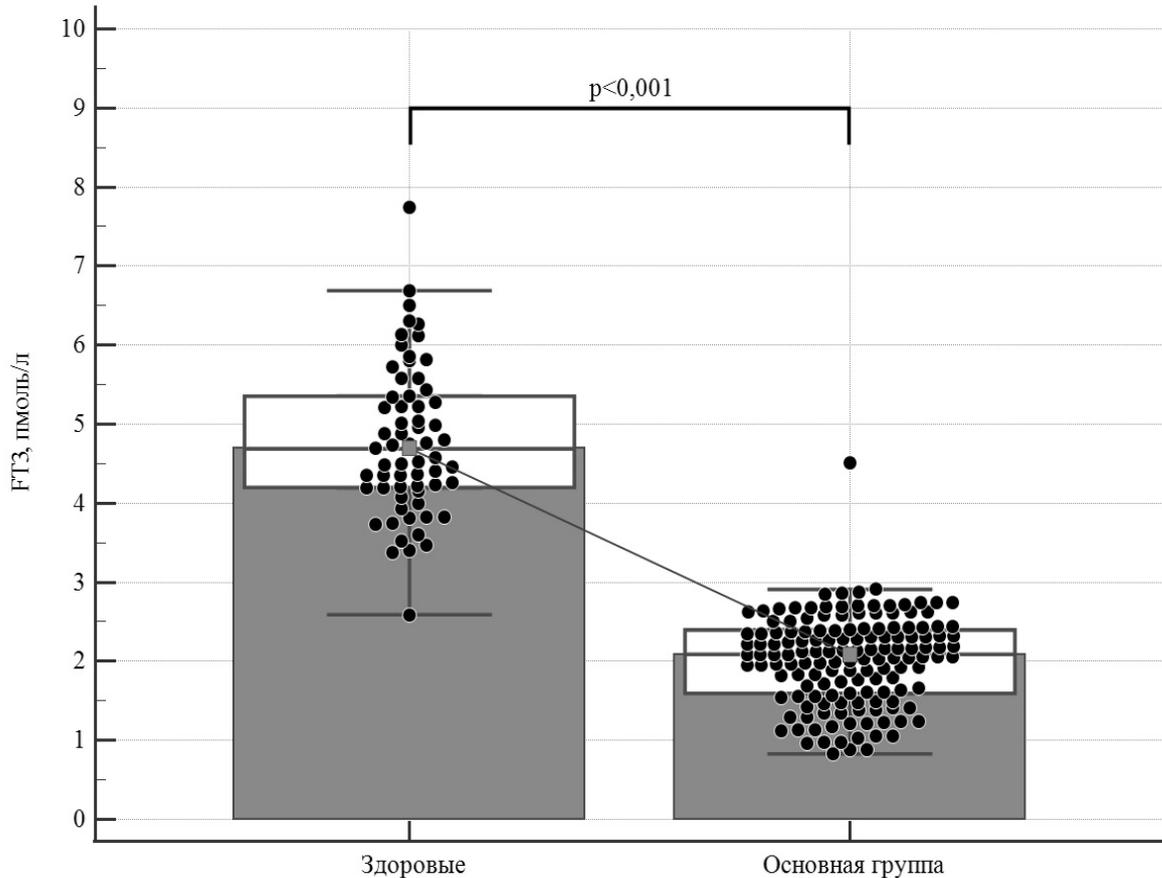


Рисунок 4.1. Содержание FT3 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: здоровые – здоровые женщины (n=63); основная группа – женщины с АИТ и гипотиреозом (n=147).

Аналогичная картина наблюдалась и с показателями концентраций свободного тироксина (рисунок 4.2). Женщины, страдающие АИТ с гипотиреозом характеризовались существенным ($p < 0,001$) снижением содержания указанного гормона в сыворотке периферической крови, значения медианы и первого-третьего квартилей концентрации которого составили 8,47 (6,78-9,70) пмоль/л. При этом, вышеуказанные показатели сывороточного содержания FT4, зарегистрированные при обследовании условно здоровых женщин, составили 15,10 (13,65-17,10) пмоль/л.

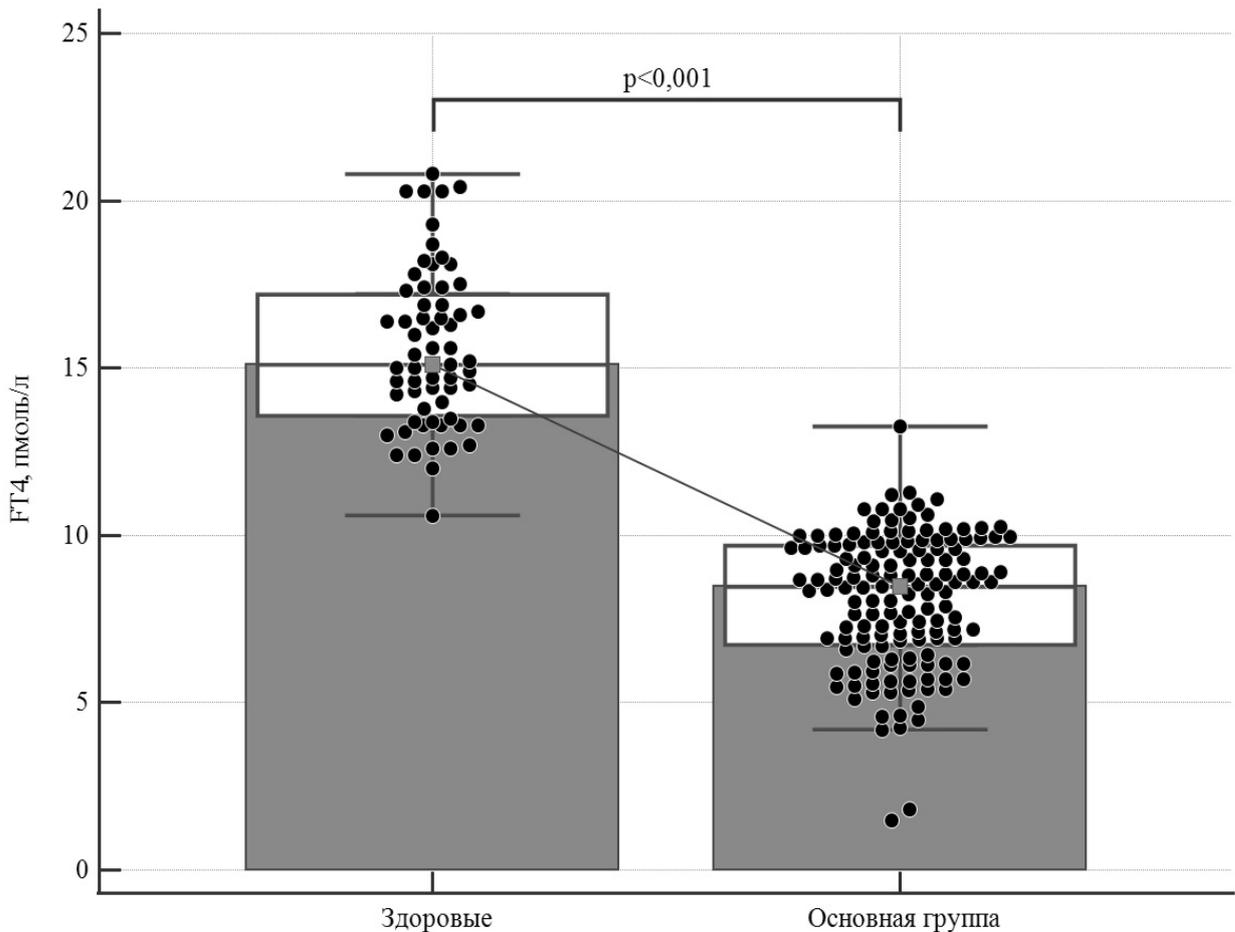


Рисунок 4.2. Содержание FT4 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Противоположная картина была зарегистрирована нами при изучении сывороточных концентраций тиреотропного гормона при аутоиммунном тиреоидите с гипотиреозом (рисунок 4.3). У условно здоровых женщин показатели данного гормона составили 1,73 (0,98-2,38) мкМЕ/мл. Наличие же аутоиммунного поражения щитовидной железы в сочетании со снижением ее функции сопровождалось достоверным ($p < 0,001$) повышением концентраций тиреотропина в сыворотке крови. Для женщин основной группы показатели медианы и первого-третьего квартилей содержания ТТГ в сыворотке составили 7,43 (5,76-8,77) мкМЕ/мл.

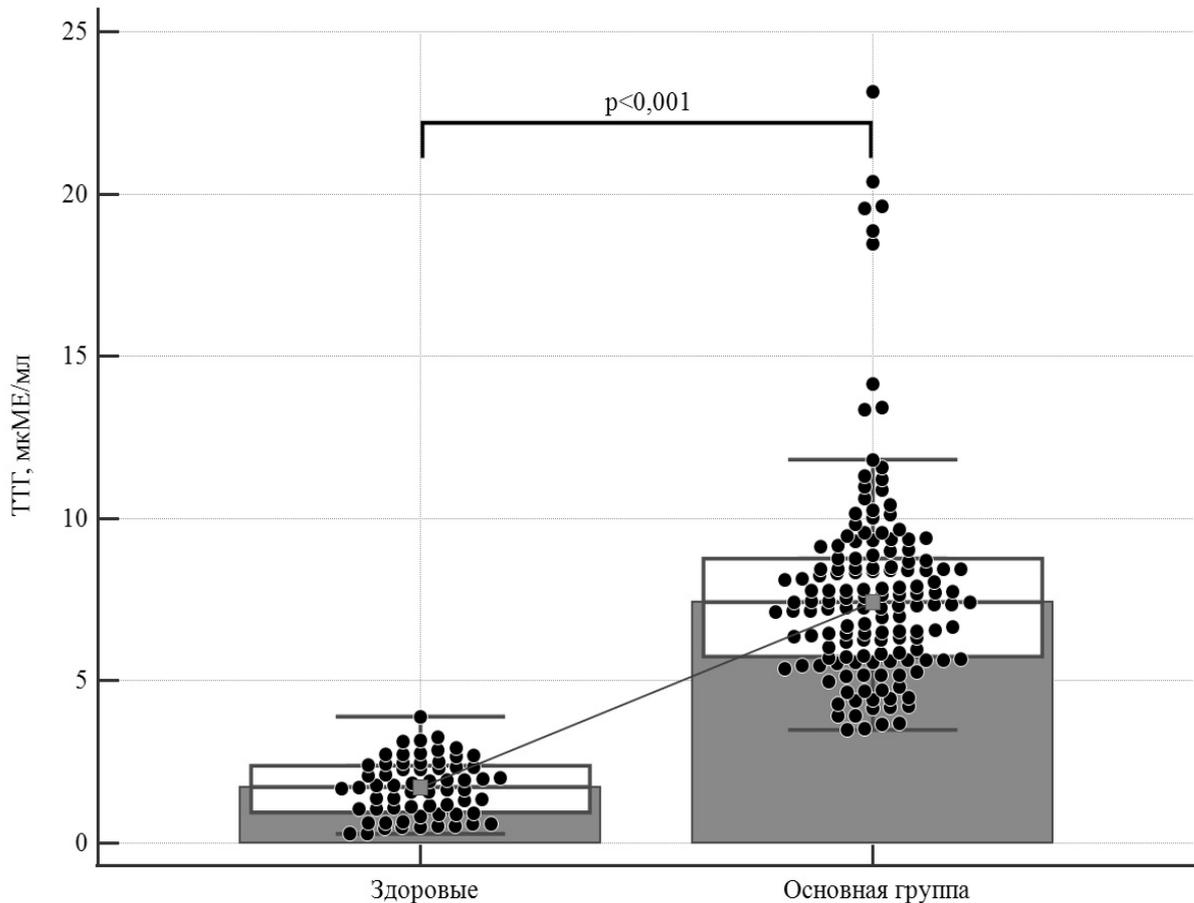


Рисунок 4.3. Содержание ТТГ в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Анализ содержания антитиреоидных антител также показал наличие достоверных изменений в группе женщин, страдающих АИТ с гипотиреозом. В частности, мы выявили достоверное ($p < 0,001$) повышение концентраций анти-ТПО у женщин основной группы (рисунок 4.4). Так, если значения медианы и первого-третьего квартилей концентрации указанных аутоантител в группе здоровых женщин составили 14,8 (10,6-19,4) Ед/мл, то для женщин с патологией ЩЖ аналогичные показатели были равны 123,1 (102,0-163,3) Ед/мл. Следует указать, что у всех условно здоровых женщин значения содержания анти-ТПО не превышали 30 Ед/мл, в то время как женщины с АИТ и гипотиреозом характеризовались уровнями данных аутоантител, превышающими во всех случаях 30 Ед/мл и достигающими 741,5 Ед/мл.

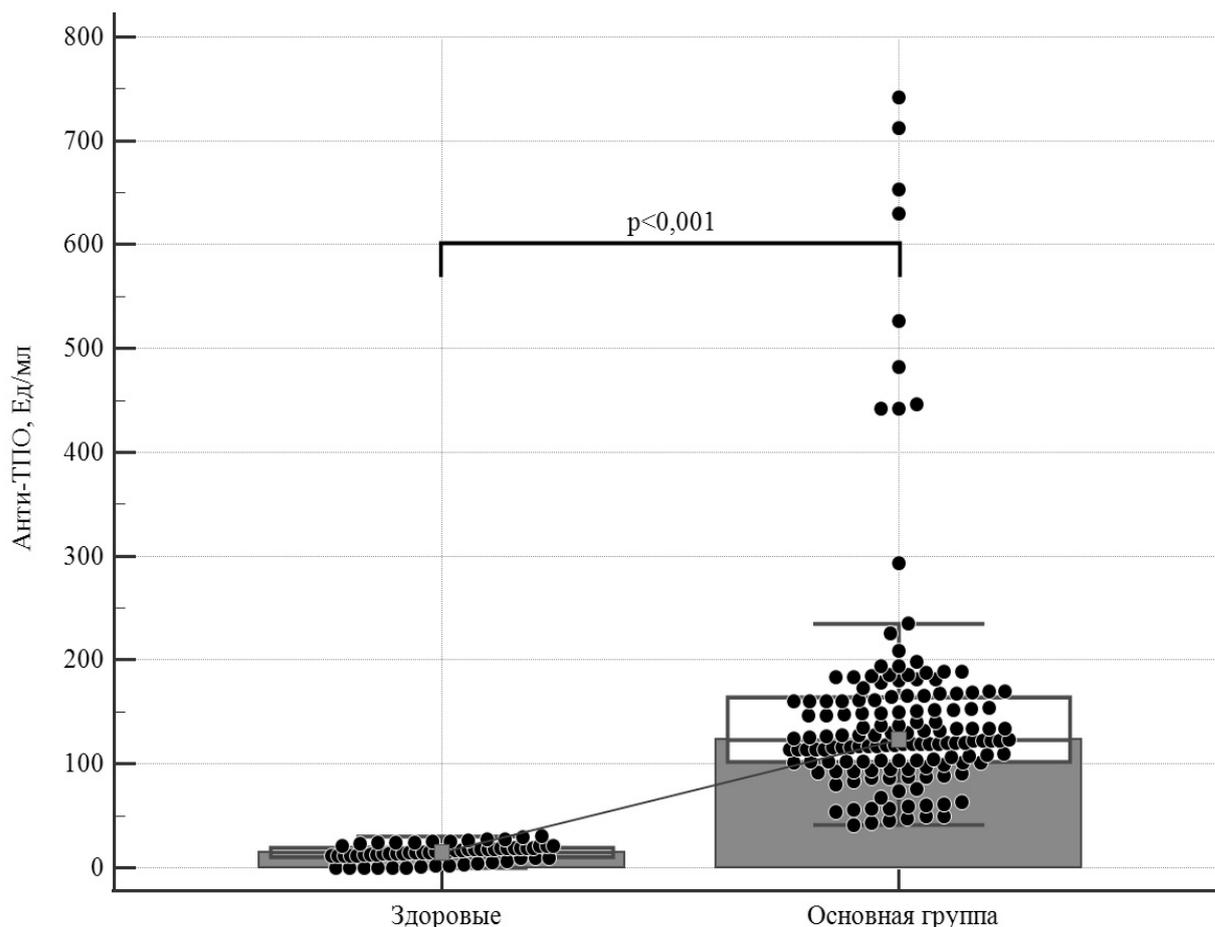


Рисунок 4.4. Содержание анти-ТПО в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Содержание анти-ТГ при АИТ и гипотиреозе также существенно ($p<0,001$) превышало аналогичный показатель, зарегистрированный у женщин без патологии ЩЖ (рисунок 4.5). Наличие аутоиммунного поражения ЩЖ со снижением ее функции сопровождалось подъемом концентрации анти tireоглобулиновых антител до значения 37,2 (23,1-56,0) МЕ/мл против 23,1 (16,4-29,5) МЕ/мл в группе условно здоровых лиц. При этом в основной группе значения концентраций указанных аутоантител достигали значения 502,3 МЕ/мл, в то время как среди здоровых женщин аналогичный показатель не превышал уровня 53,5 МЕ/мл.

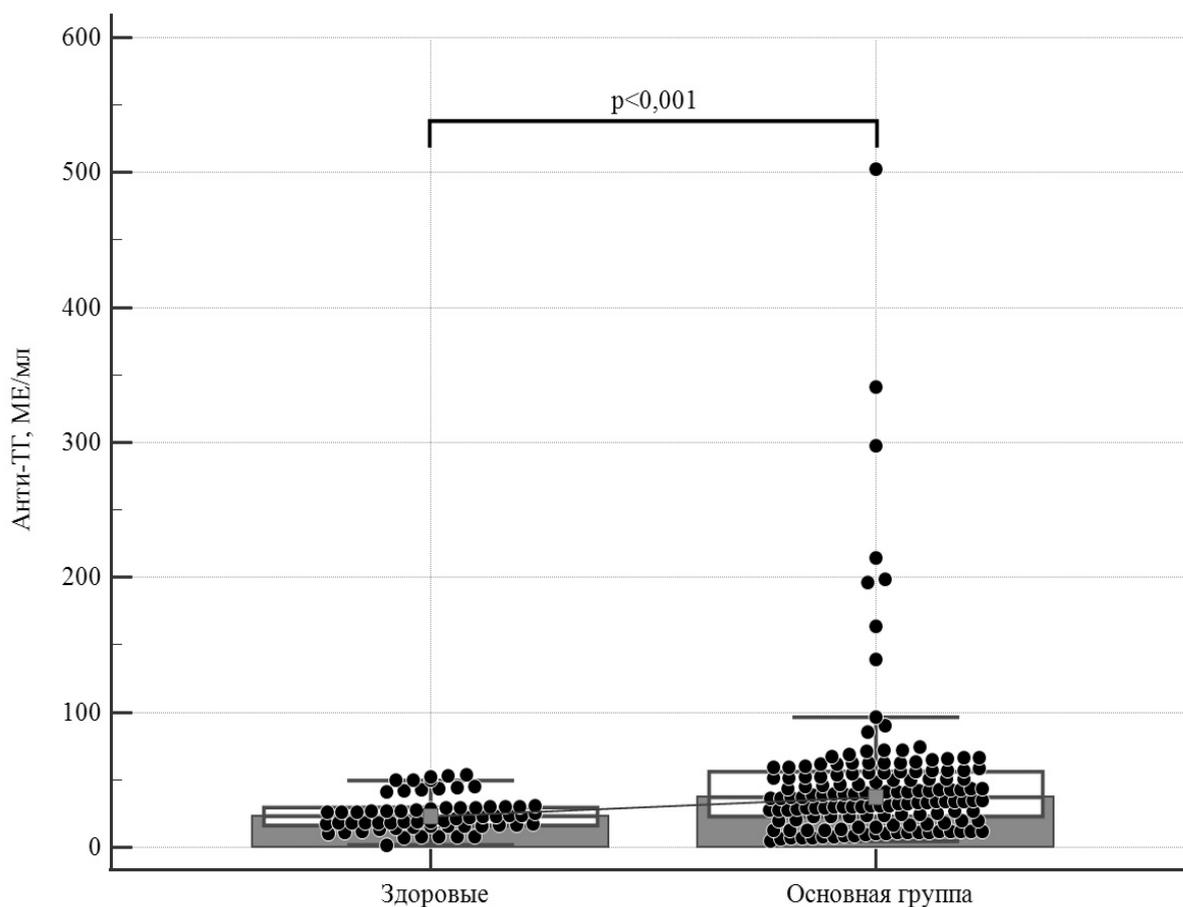


Рисунок 4.5. Содержание анти-ТГ в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

4.2. Концентрации иммуноглобулинов классов IgM, IgA и IgG в сыворотке крови при аутоиммунном тиреоидите

Анализ концентраций общих иммуноглобулинов в сыворотке обследуемых лиц показал наличие ряда изменений, характерных для аутоиммунного поражения ЩЖ с гипотиреозом. В частности, мы выявили тенденцию к повышению значений IgM ($p=0,052$) у женщин основной группы (рисунок 4.6). Значения медианы и первого-третьего квартилей концентраций указанных иммуноглобулинов составили 1,26 (0,99-1,53) г/л, в то время как условно здоровые женщины характеризовались содержанием общих IgM, равным 1,13 (0,85-1,46) г/л.

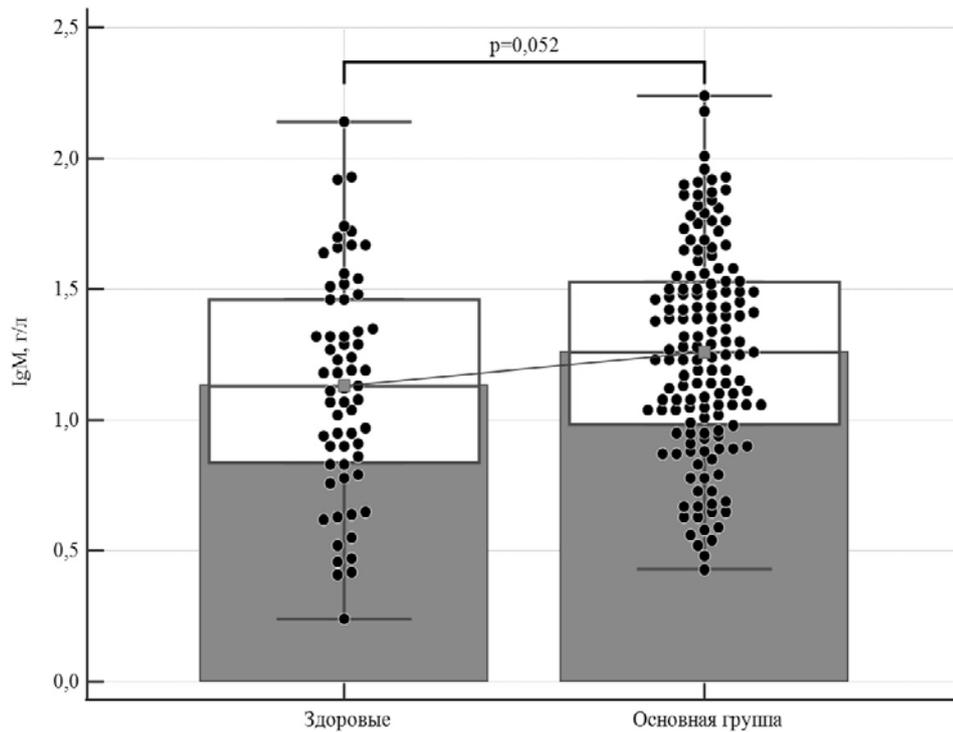


Рисунок 4.6. Содержание общих IgM в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Мы не зарегистрировали достоверных различий ($p > 0,05$) между концентрациями общего IgA у женщин без патологии ЩЖ и основной группы (рисунок 4.7). Для условно здоровых лиц значения медианы и первого-третьего квартилей сывороточного содержания указанных иммуноглобулинов составили 2,06 (1,49-2,67) г/л в то время как женщины с аутоиммунным поражением ЩЖ и гипотиреозом характеризовались уровнем общего IgA 1,97 (1,42-2,42) г/л.

В то же время, в группе женщин с АИТ и гипотиреозом нами было зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) повышение концентраций в сыворотке периферической крови общего IgG (рисунок 4.8). Если в группе условно здоровых женщин показатели медианы и первого-третьего квартилей сывороточного содержания указанного иммуноглобулина составили 12,09 (10,20-13,88) г/л, то женщины, страдающие аутоиммунным поражением ЩЖ в сочетании со снижением ее функции, характеризовались сывороточным его уровнем, равным 15,49 (13,84-17,52) г/л.

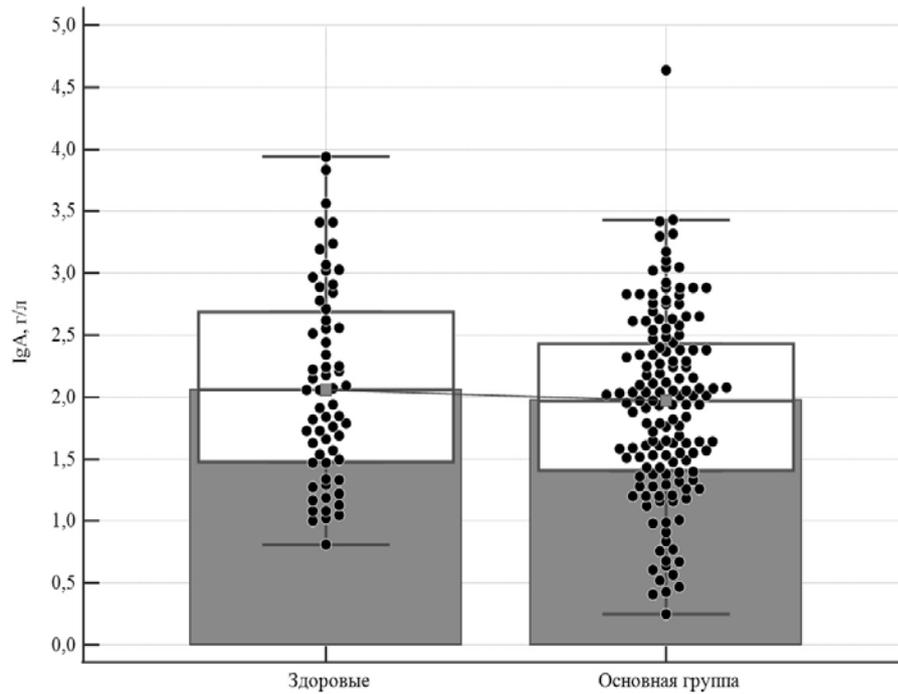


Рисунок 4.7. Содержание общих IgA в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

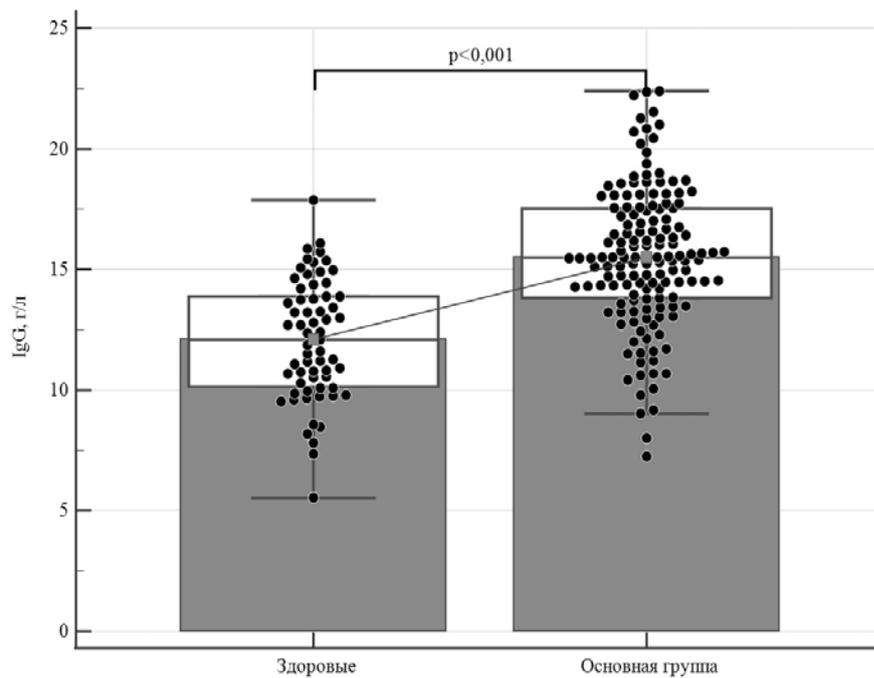


Рисунок 4.8. Содержание общих IgG в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

4.3. Цитокиновый статус у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Содержание основных про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови женщин с аутоиммунным поражением ЩЖ также характеризовалось рядом достоверных изменений. Уровни ФНО- α у больных АИТ и гипотиреозом существенно не отличались (рисунок 4.9) от показателей условно здоровых женщин ($p>0,05$). У обследованных лиц основной группы значения медианы и первого-третьего квартилей концентраций вышеуказанного провоспалительного цитокина составили 0,6 (0,0-0,8) пг/мл, в то время как в группе условно здоровых женщин – 0,0 (0,0; 1,1).

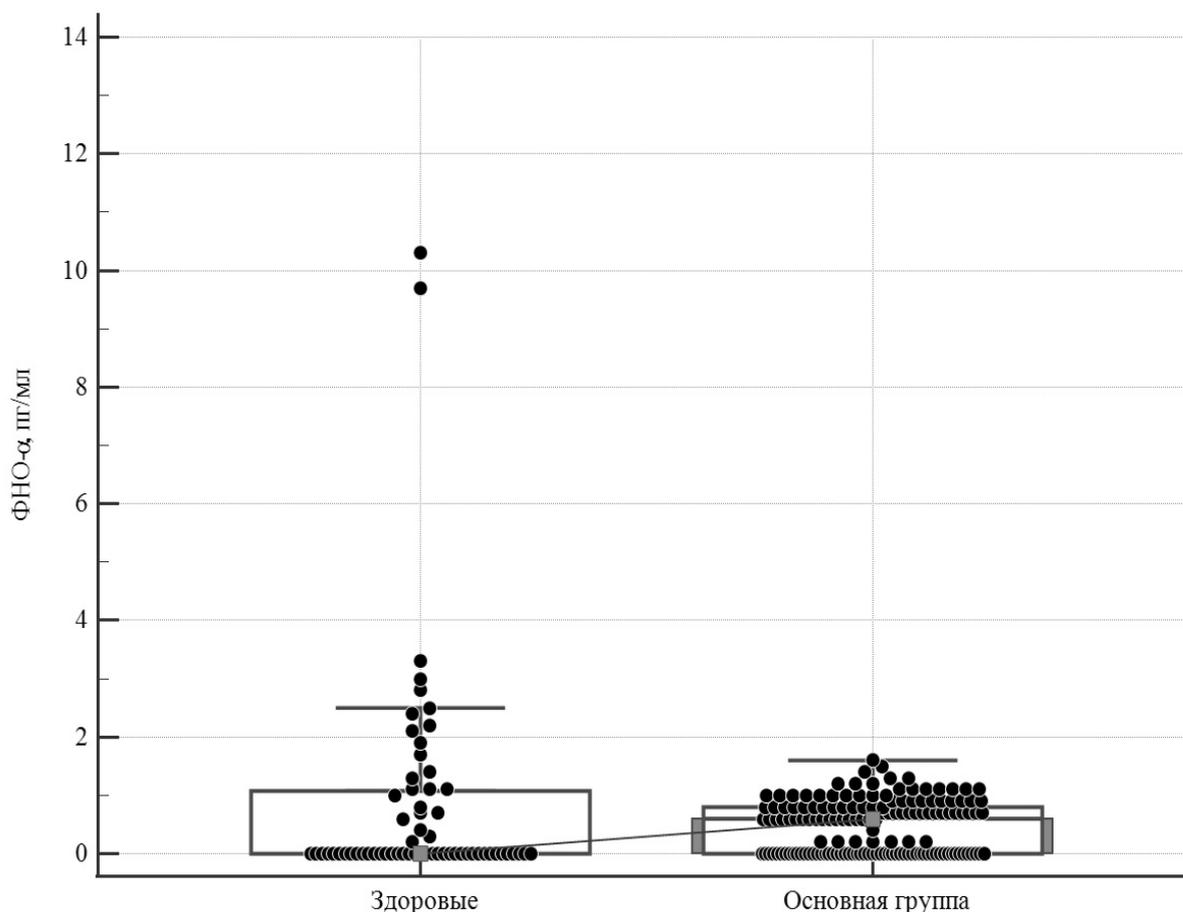


Рисунок 4.9. Содержание ФНО- α в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

В то же время, наличие АИТ с гипотиреозом сопровождалось достоверным ($p < 0,001$) повышением системной концентрации ИЛ-1 β (рисунок 4.10). Значение данного маркера в сыворотке периферической крови условно здоровых женщин составило 1,8 (1,2-2,5) пг/мл. У женщин же, имеющих аутоиммунное поражение щитовидной железы и сниженную функцию этого эндокринного органа, показатели медианы и первого-третьего квартилей концентраций вышеуказанного провоспалительного цитокина были равны 3,5 (2,2-4,9) пг/мл.

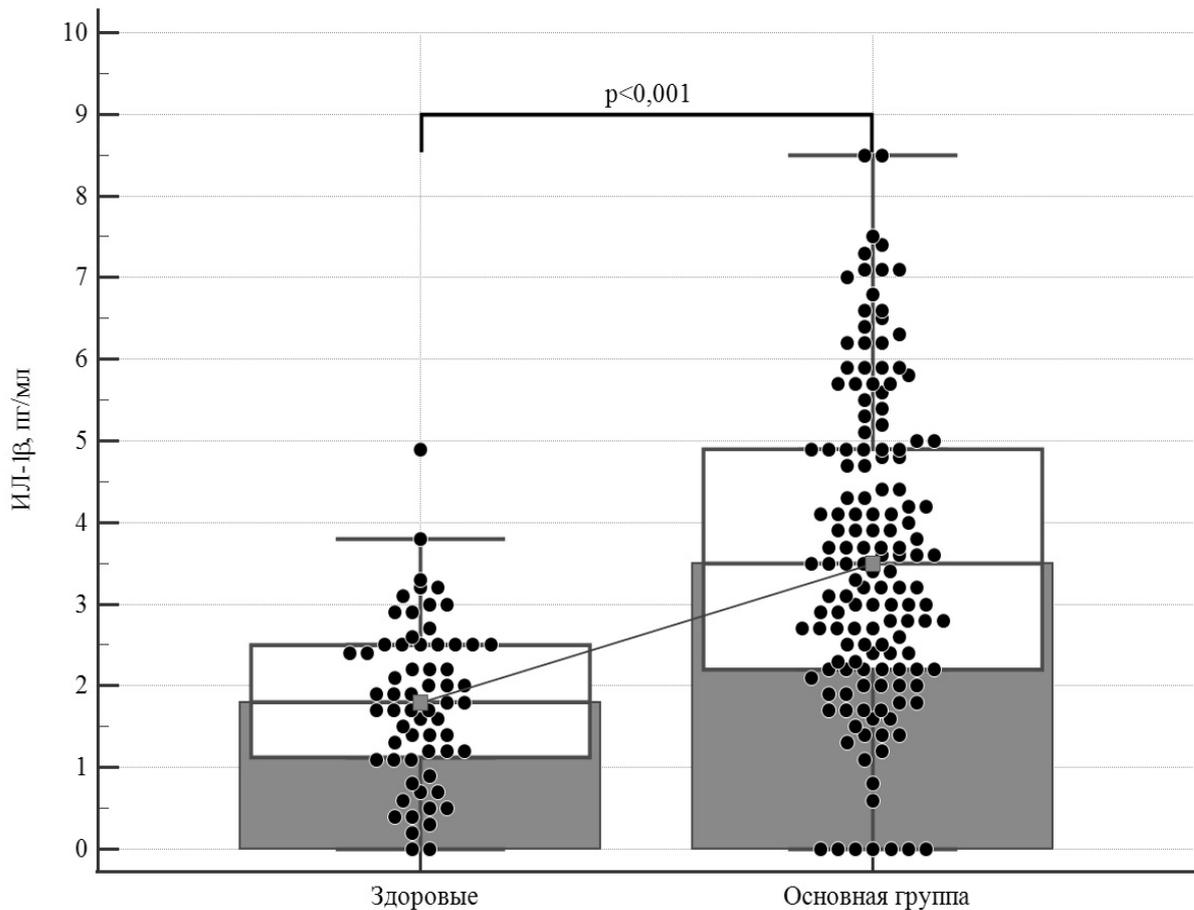


Рисунок 4.10. Содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Мы не зарегистрировали у женщин с АИТ и гипотиреозом достоверных изменений содержания в сыворотке периферической крови ИЛ-4 (рисунок 4.11). Показатели медианы и интерквартильного размаха сывороточной концентрации

данного цитокина в группе условно здоровых женщин составили 2,1 (1,6-3,2) пг/мл. Аналогичный показатель сыворотки крови при аутоиммунном поражении щитовидной железы в сочетании со снижением ее функции был равен 2,9 (1,5-3,1) пг/мл ($p>0,05$).

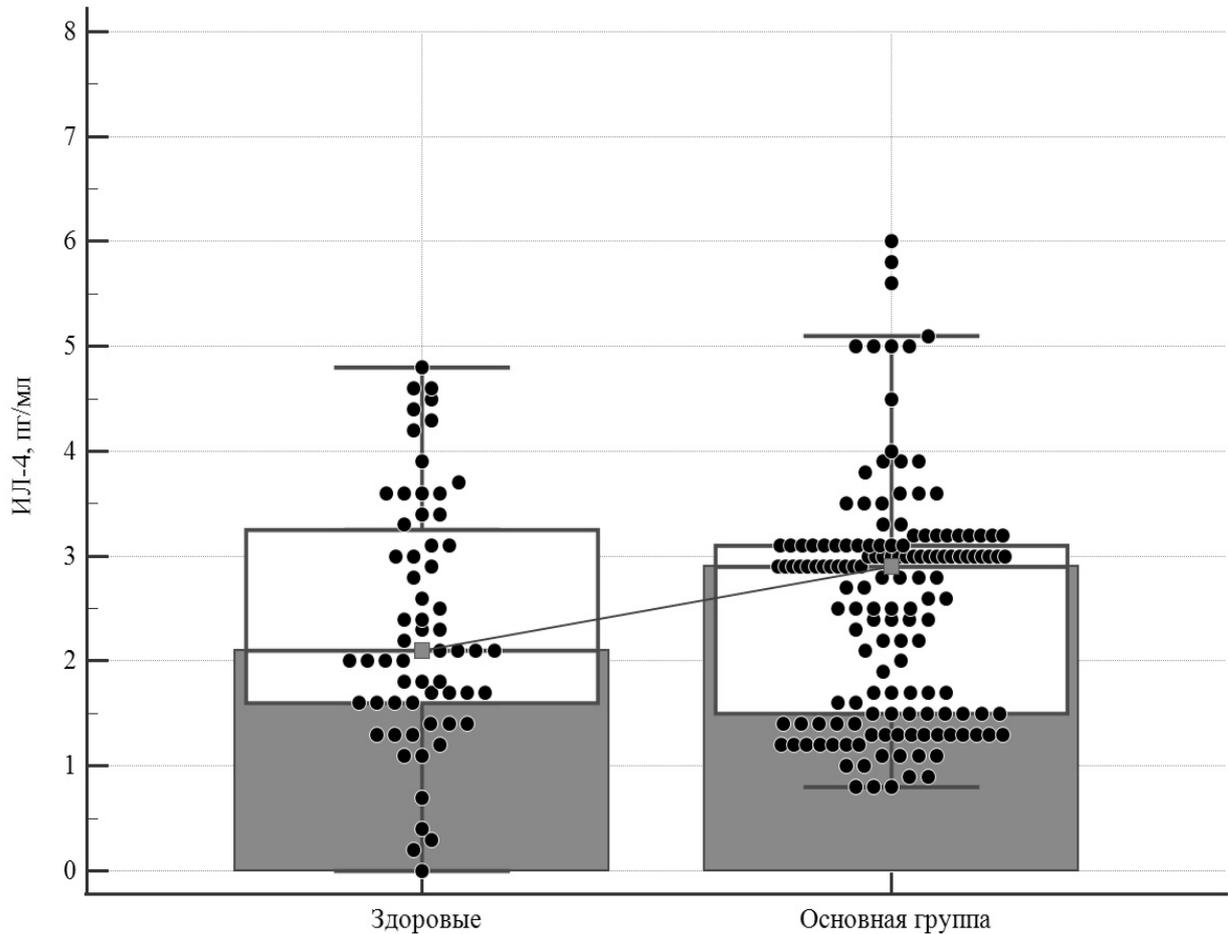


Рисунок 4.11. Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Женщины основной группы характеризовались существенным ($p<0,001$) повышением системной концентрации провоспалительного ИЛ-6 (рисунок 4.12). Так, если сывороточное содержание данного цитокина в группе условно здоровых женщин составляло 0,5 (0,1-0,9) пг/мл с максимальным значением 2,6 пг/мл, то для лиц с АИТ и гипотиреозом показатели медианы и первого-третьего квартилей

концентраций ИЛ-6 были равны 2,5 (0,0-6,0) пг/мл. Причем, у 9 пациентов с заболеванием эндокринного органа уровень ИЛ-6 превышал 10 пг/мл, а максимальное значение цитокина достигало значения 16,1 пг/мл.

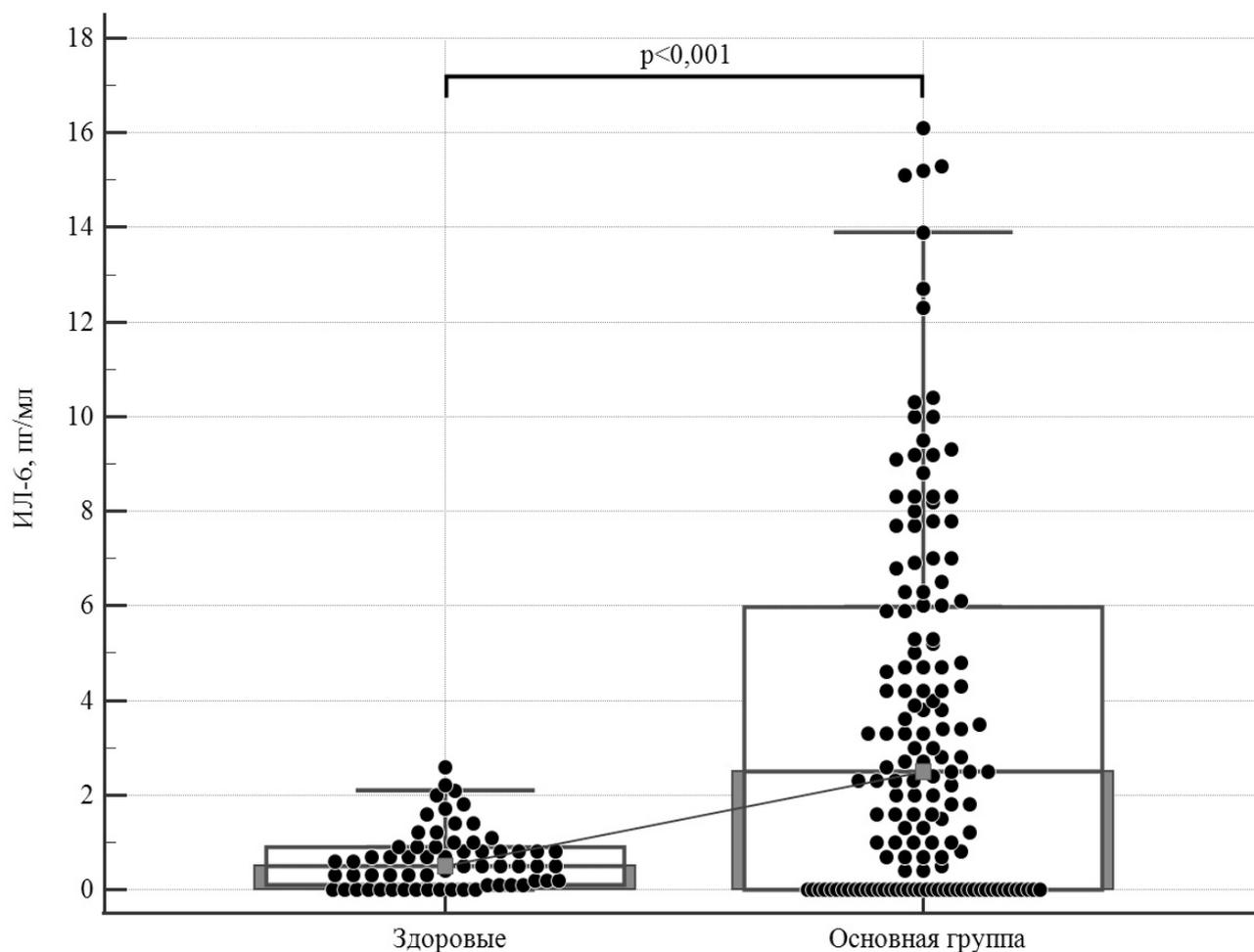


Рисунок 4.12. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Наряду с установленным увеличением секреции ИЛ-8, мы не выявили существенного влияния аутоиммунного поражения щитовидной железы на показатели системной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-8 ($p > 0,05$). Женщины, входящие в основную группу, имели значения медианы и первого-третьего квартилей уровня данного цитокина в сыворотке периферической крови 6,6 (3,8-10,0) пг/мл. При этом аналогичные показатели, зарегистрированные нами

при обследовании условно здоровых лиц составили 5,4 (3,6-9,2) пг/мл (рисунок 4.13).

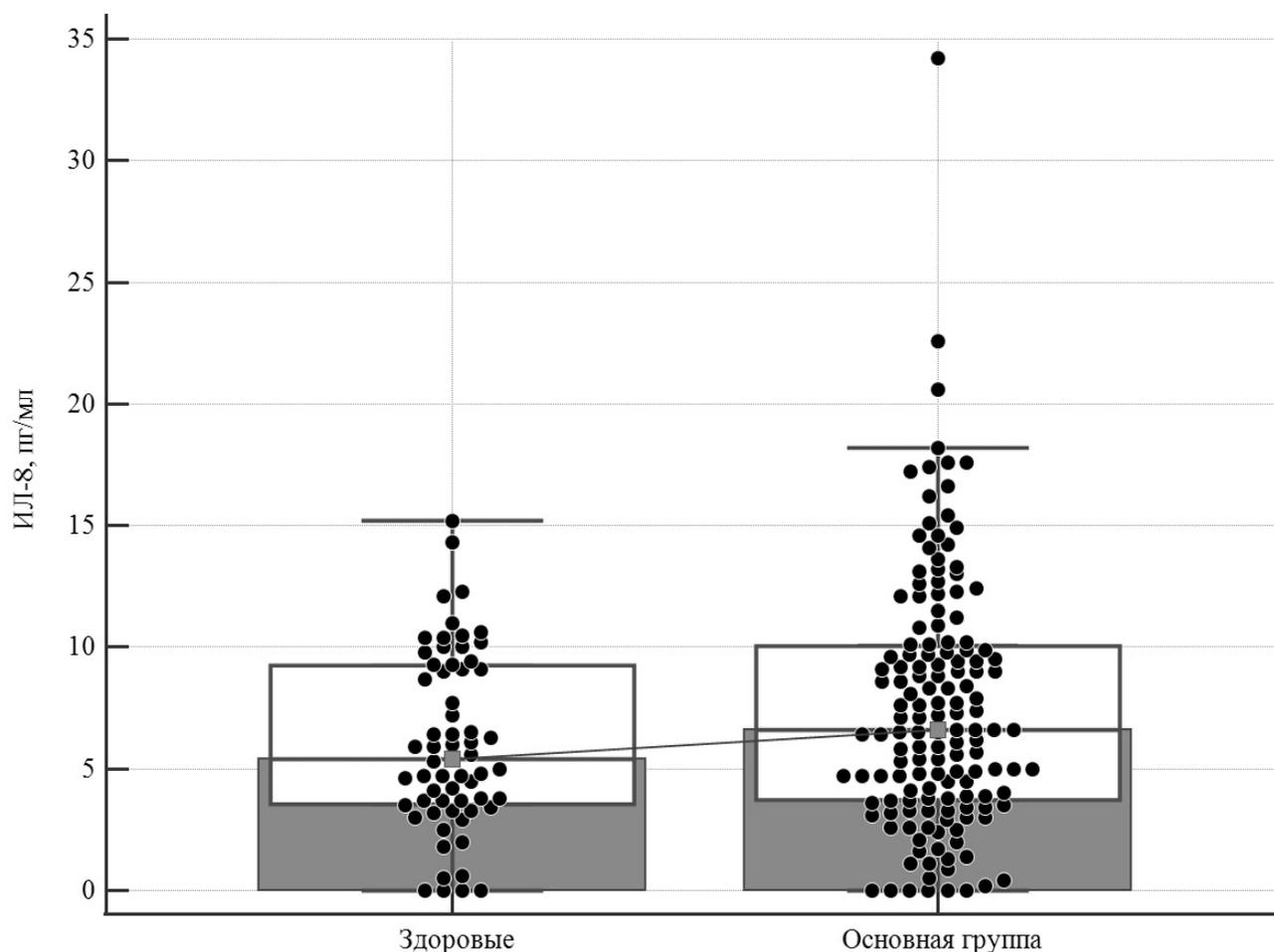


Рисунок 4.13. Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Не было установлено существенных изменений у женщин с аутоиммунным поражением ЩЖ и ее гипофункцией также концентраций ИЛ-10. Вместе с тем, необходимо отметить близкую к статистической значимости тенденцию к повышению вышеуказанного противовоспалительного цитокина при АИТ ($p=0,056$). Значения медианы и первого-третьего квартилей содержания ИЛ-10 в сыворотке периферической крови указанной группы обследованных женщин были равны 5,6 (3,6-7,4) пг/мл. Условно здоровые женщины контрольной группы

характеризовались следующими показателями концентраций ИЛ-10 – 4,8 (2,9-6,8) пг/мл (рисунок 4.14).

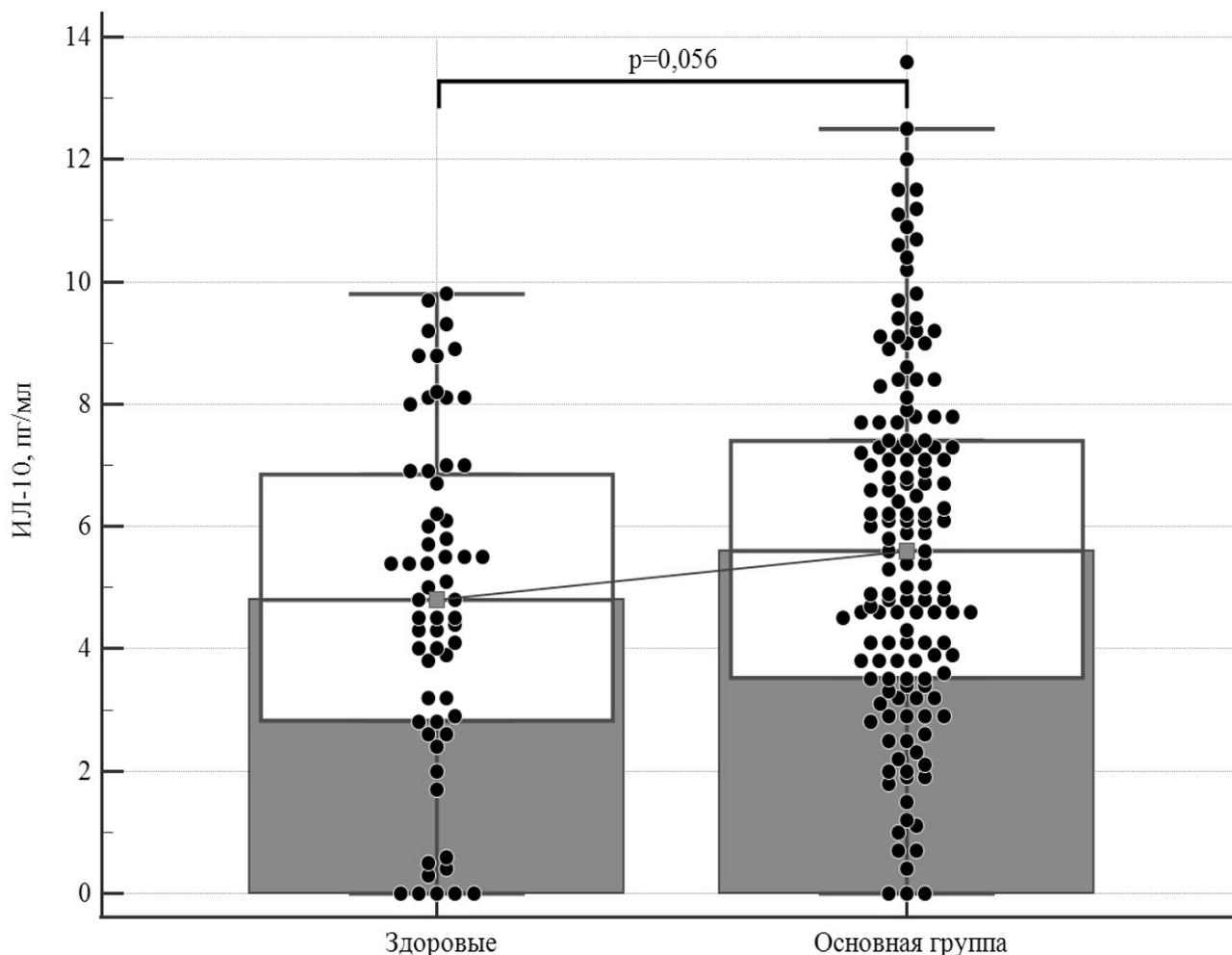


Рисунок 4.14. Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Аналогично результатам исследования ИЛ-10, показатели системной продукции ИЛ-17А у пациентов с АИТ и гипотиреозом также характеризовались близкой к статистической значимости тенденцией к повышению ($p=0,067$). Значения медианы и первого-третьего квартилей содержания данного цитокина в сыворотке периферической крови условно здоровых женщин составили 1,5 (0,8-2,7) пг/мл, в то время как аналогичные статистические показатели,

зарегистрированные нами при обследовании женщин, составляющих основную группу, были равны 2,7 (0,6-3,2) пг/мл (рисунок 4.15).

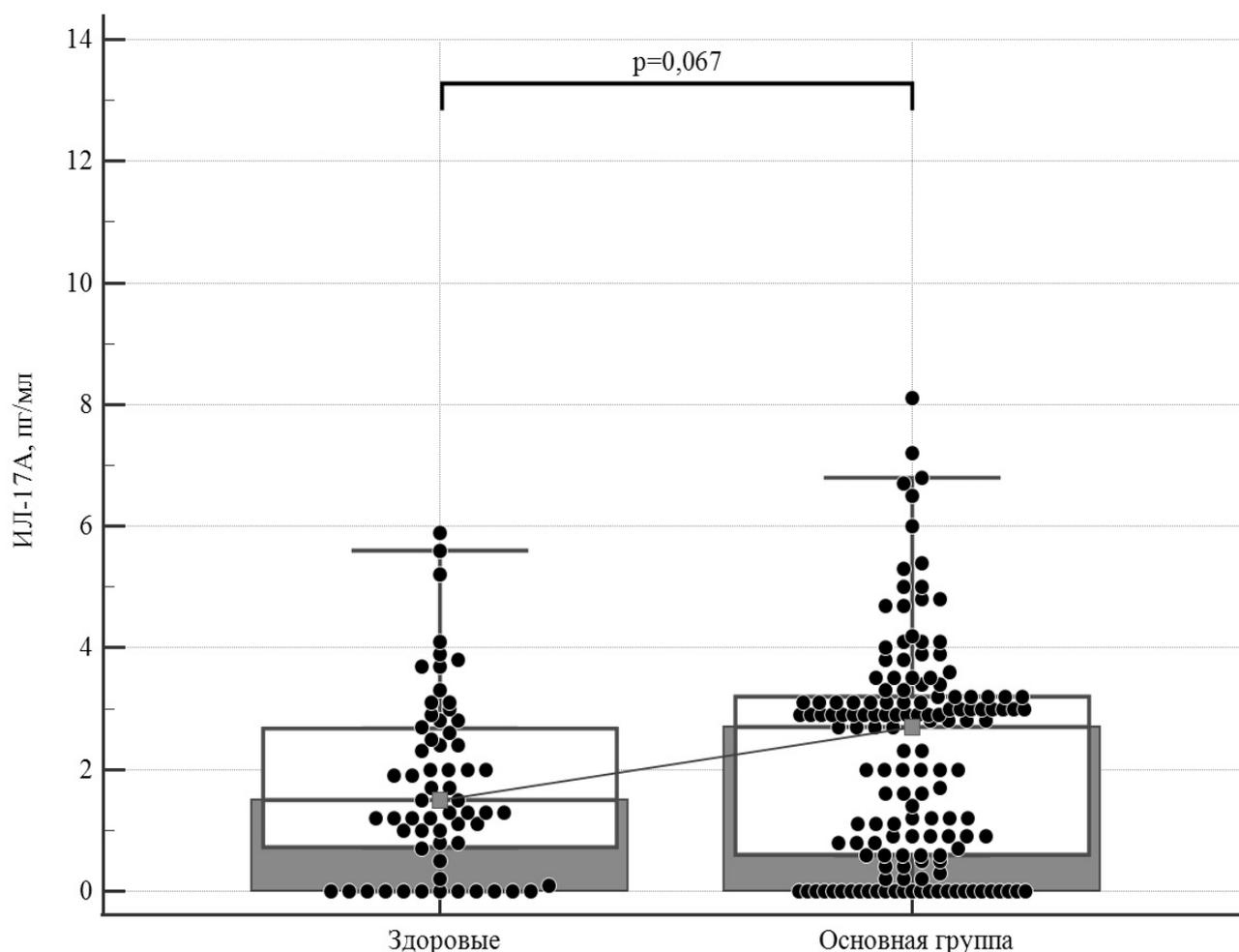


Рисунок 4.15. Содержание ИЛ-17А в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Наряду с вышеизложенным, были установлены изменения при аутоиммунном тиреоидите показателей цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG. Концентрации одного из трех факторов данной системы, а именно OPG, в сыворотке периферической крови женщин с АИТ и гипотиреозом существенно не изменялись ($p > 0,05$). Для обследованных пациентов значения медианы и первого-третьего квартилей системного уровня указанного цитокина

составили 76,7 (49,4-107,6) пг/мл. При этом аналогичные статистические показатели, зарегистрированные нами при обследовании женщин без патологии ЩЖ, были равны 78,5 (66,1-87,2) пг/мл (рисунок 4.16).

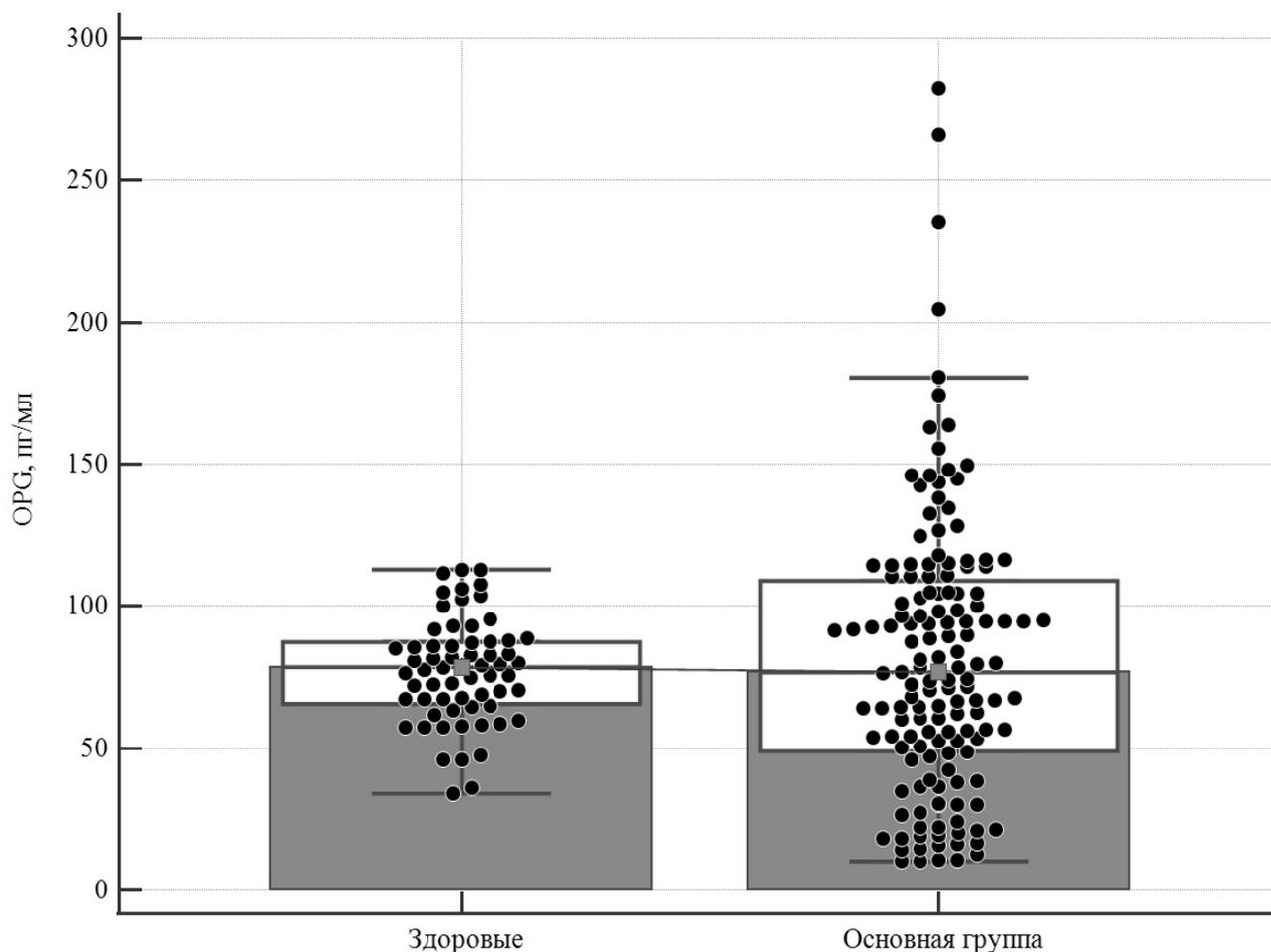


Рисунок 4.16. Содержание OPG в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

В отличие от OPG концентрации другого важного члена цитокинового комплекса – RANKL – в сыворотке периферической крови женщин основной группы были повышенными ($p=0,029$). Значения медианы и интерквартильного размаха сывороточных уровней данного цитокина у обследованных с аутоиммунным поражением ЩЖ, сопровождающимся снижением ее функции, составили 3,4 (2,4-4,9) пг/мл. При этом аналогичные показатели,

зарегистрированные нами при обследовании условно здоровых женщин, были равны 2,8 (2,2-3,9) пг/мл (рисунок 4.17).

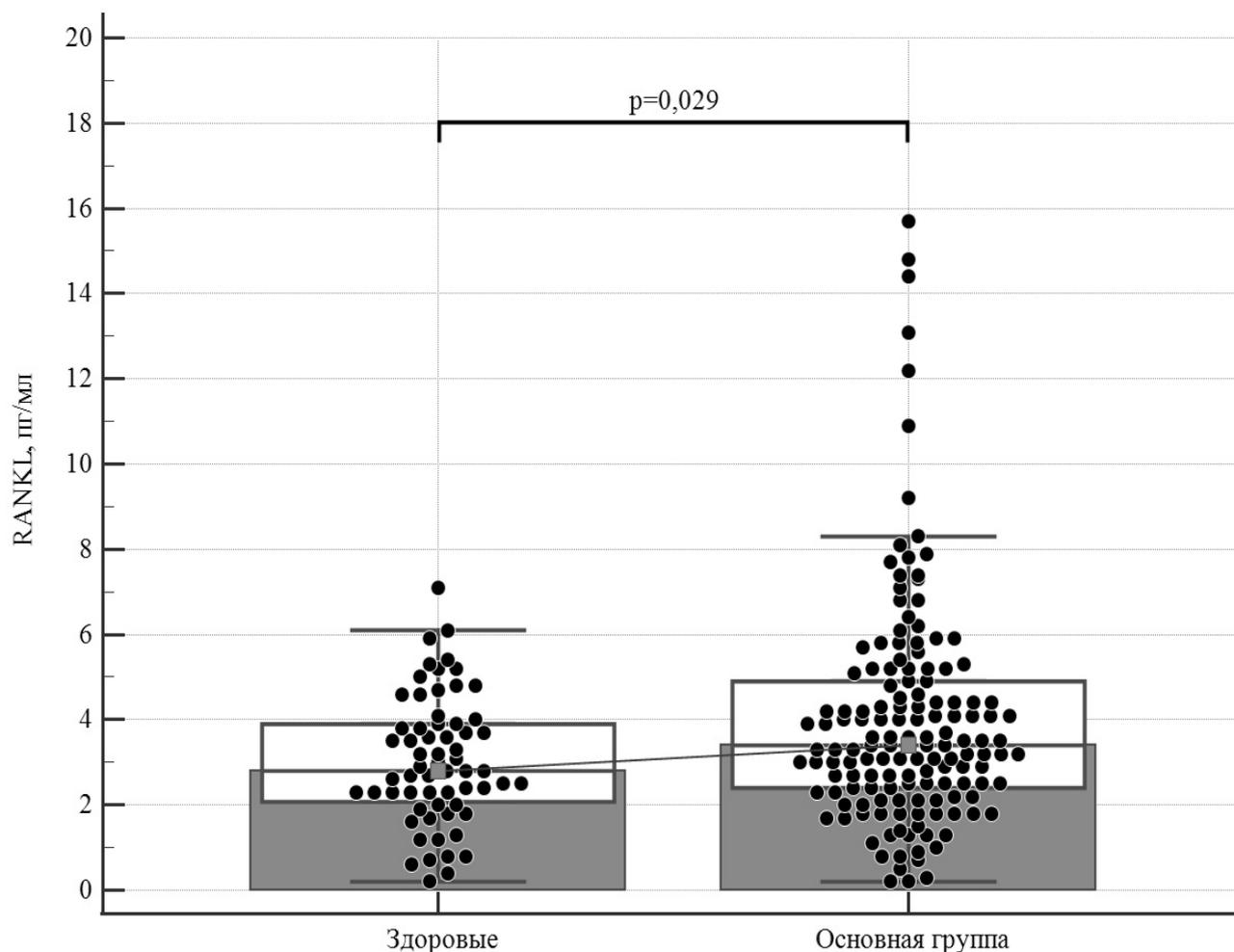


Рисунок 4.17. Содержание RANKL в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

Вышеуказанных изменения системной продукции OPG и RANKL у женщин с АИТ обусловило закономерное снижение показателей соотношения вышеуказанных цитокинов (рисунок 4.18). Медиана и первый-третий квартили результатов расчета указанных соотношений в группе обследованных женщин без патологии ЩЖ были равны 25,1 (17,7-38,5), в то время как аналогичные статистические показатели, зарегистрированные нами при обследовании женщин,

страдающих аутоиммунной патологией ЩЖ в сочетании со снижением ее функции, составили 21,8 (12,4-34,0).

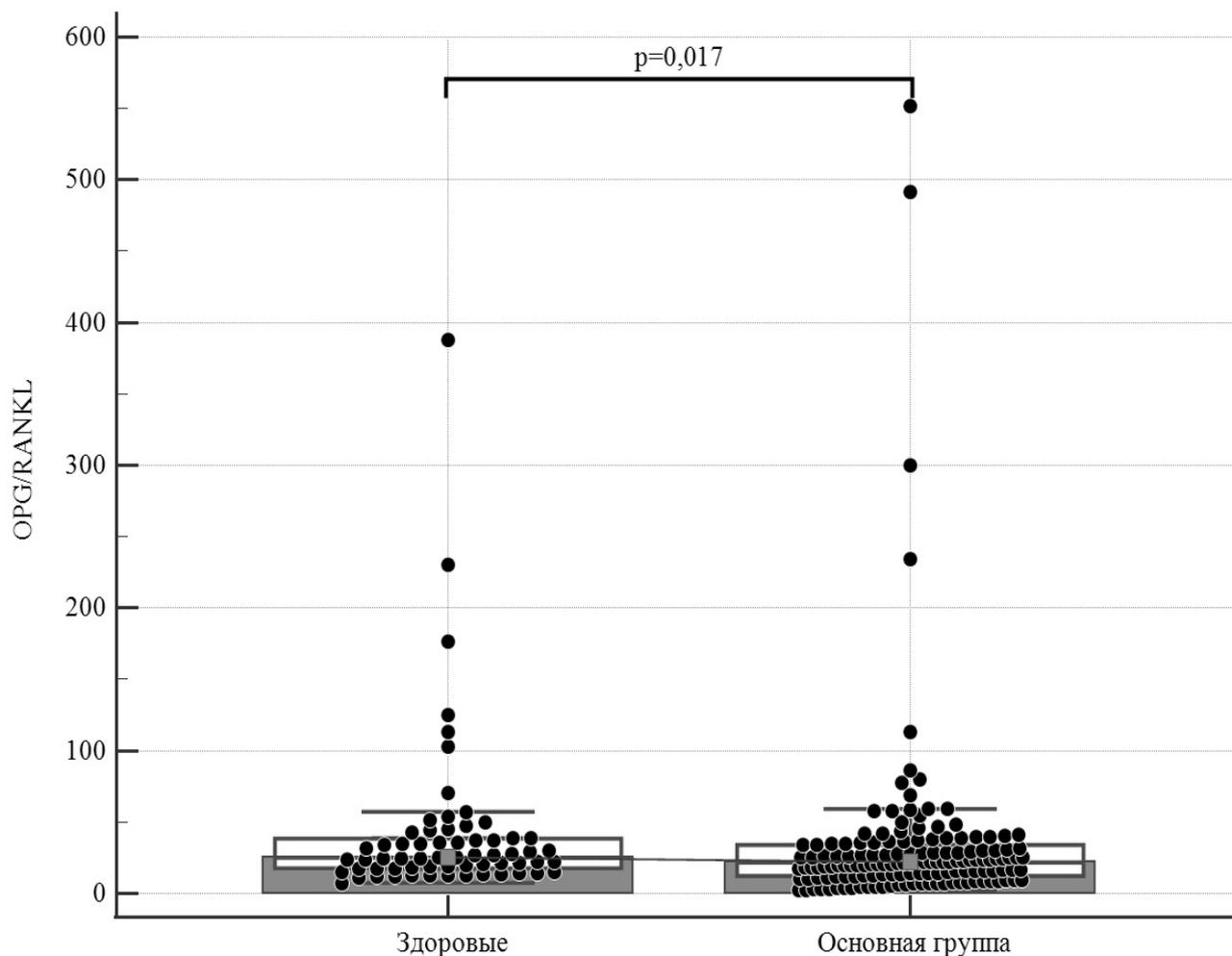


Рисунок 4.18. Соотношение OPG/RANKL в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Примечание: см. рисунок 4.1.

4.4. Корреляция уровней отдельных цитокинов и маркеров щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите

На рисунке 4.19 представлены диаграммы рассеяния статистически достоверной ($p < 0,05$) ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови FT3 и показателями цитокинов, аутоантител у женщин с АИТ и

гипотиреозом. Полученные результаты свидетельствуют о наличии отрицательной связи уровней FT3 с концентрациями ИЛ-6 ($rs=-0,375$; $p<0,0001$) и ИЛ-8 ($rs=-0,202$; $p=0,0140$). С системной продукцией других цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17A, RANKL, OPG) вышеуказанный гормон щитовидной железы ассоциаций не обнаружил ($p>0,05$). Анализ связи концентраций FT3 с уровнями антител к тиреоидным антигенам показал наличие обратной корреляции значений гормона с титром как анти-ТПО ($rs=-0,238$; $p=0,0037$), так и анти-ТГ ($rs=-0,217$; $p=0,0084$).

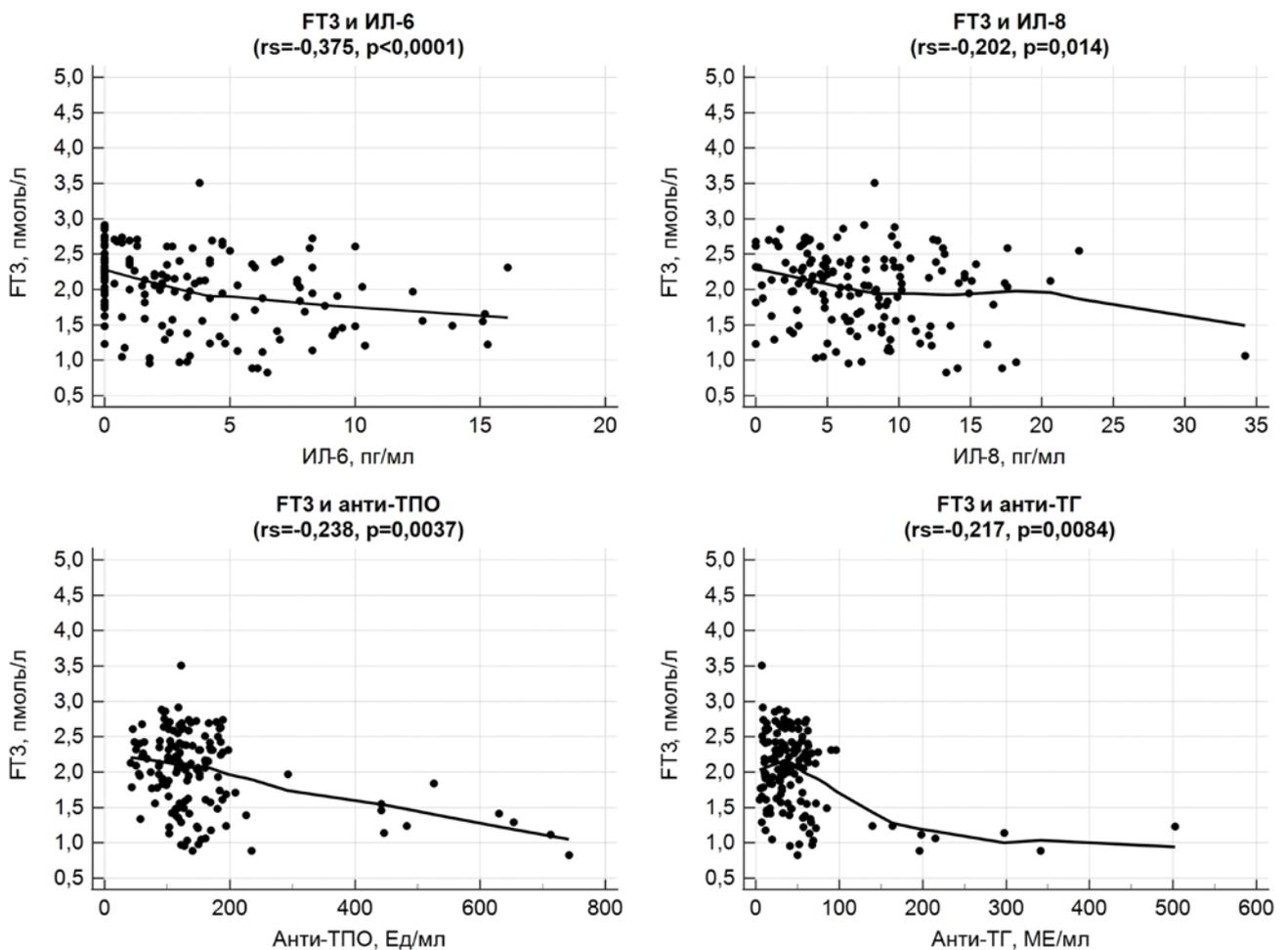


Рисунок 4.19. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием FT3 и уровнями отдельных цитокинов и антитиреоидных антител у женщин с АИТ и гипотиреозом (показаны графики корреляции со значениями коэффициентов, статистически отличных от 0 на уровне значимости $p<0,05$).

Аналогичным образом (рисунок 4.20), мы обнаружили отрицательные связи содержания в сыворотке крови FT4 с продукцией ИЛ-6 ($rs=-0,345$; $p<0,0001$) и ИЛ-8 ($rs=-0,229$; $p=0,0053$).

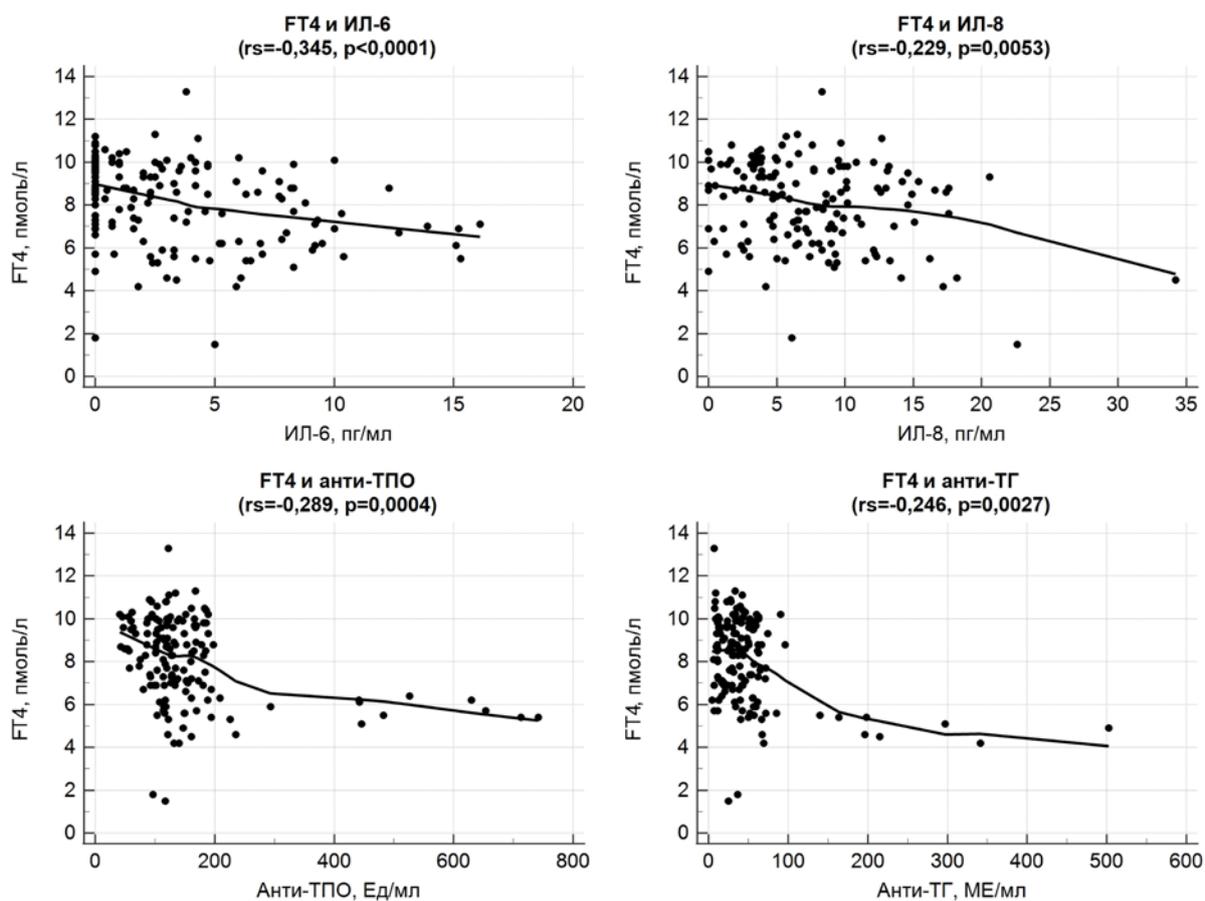


Рисунок 4.20. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием FT4 и уровнями отдельных цитокинов и антитиреоидных антител у женщин с АИТ и гипотиреозом (показаны графики корреляции со значениями коэффициентов, статистически отличных от 0 на уровне значимости $p<0,05$).

Как и уровень FT3, концентрация FT4 обратно коррелировала с антитиреоидными антителами. Так, показатели ранговой корреляции Спирмена значений тироксина свободного с показателями анти-ТПО и анти-ТГ составили соответственно $-0,289$ ($p=0,0004$) и $-0,246$ ($p=0,0027$).

В свою очередь, значения ТТГ показали (рисунок 4.21) прямые корреляционные связи как с уровнями ИЛ-6 ($rs=0,348$; $p<0,0001$) и ИЛ-8 ($rs=0,163$; $p=0,049$), так и с содержанием ИЛ-1 β ($rs=0,173$; $p=0,0361$). Концентрации ТТГ

также характеризовались наличием достоверных корреляционных связей с аутоантителами, которые имели прямую направленность и для анти-ТПО ($r_s=0,341$; $p<0,0001$) и для анти-ТГ ($r_s=0,279$; $p=0,0006$).

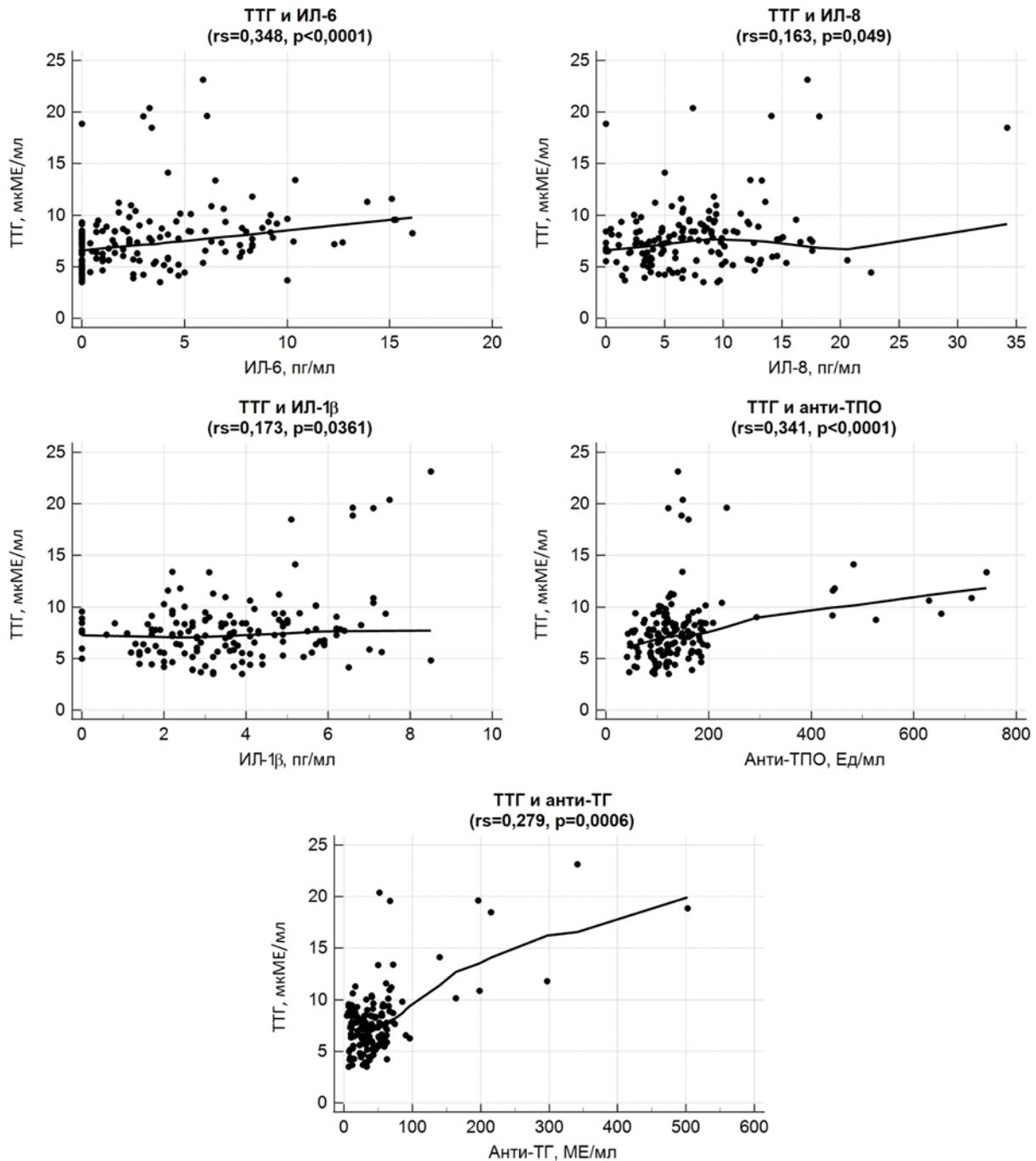


Рисунок 4.21. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием ТТГ и уровнями отдельных цитокинов и антитиреоидных антител у женщин с АИТ и гипотиреозом (показаны графики корреляции со значениями коэффициентов, статистически отличных от 0 на уровне значимости $p<0,05$).

Следует также отметить, что мы обнаружили закономерно выраженную ($p < 0,0001$) прямую корреляцию уровней FT3 и FT4 между собой ($r_s = 0,818$) и обратную их связь с концентрациями ТТГ ($r_s = -0,891$ и $r_s = -0,859$ соответственно). Уровни аутоантител, в свою очередь, характеризовались положительной корреляцией друг с другом ($r_s = 0,206$; $p = 0,0122$). Кроме того, значения и анти-ТПО, и анти-ТГ положительно коррелировали с концентрациями ИЛ-1 β ($r_s = 0,176$; $p = 0,0328$ и $r_s = 0,199$; $p = 0,0154$ соответственно).

Также мы выявили ряд достоверных корреляционных связей, характерных для показателей гуморального иммунитета (рисунок 4.22). Так, сывороточные

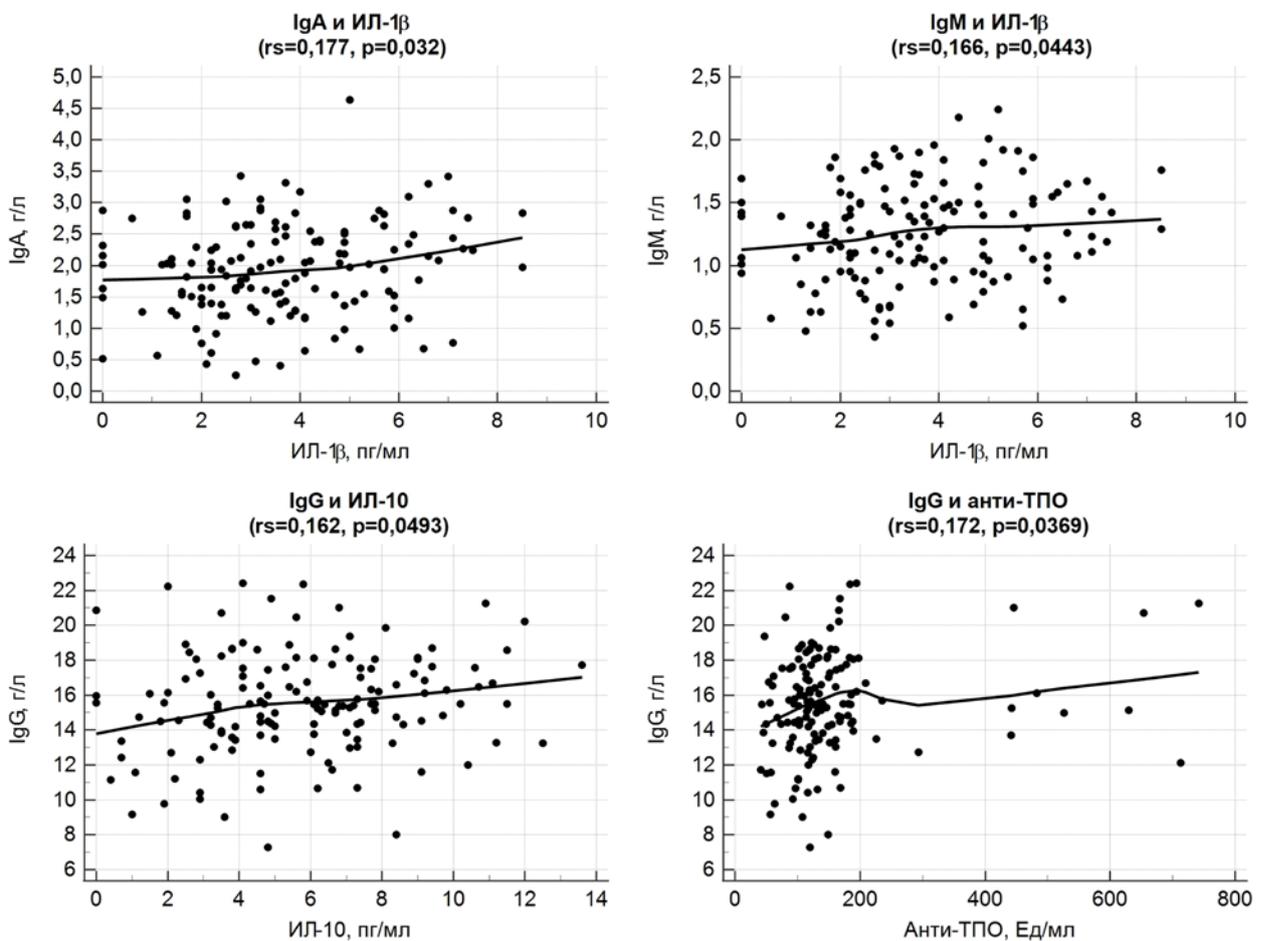


Рисунок 4.22. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием общих иммуноглобулинов классов А, М, G и уровнями отдельных цитокинов и антитиреоидных антител у женщин с АИТ и гипотиреозом (показаны графики корреляции со значениями коэффициентов, статистически отличных от 0 на уровне значимости $p < 0,05$).

уровни IgA и IgM положительно коррелировали с концентрациями ИЛ-1 β ($r_s=0,177$; $p=0,032$ и $r_s=0,166$; $p=0,0443$ соответственно), а значения IgG показали прямые связи с показателями ИЛ-10 ($r_s=0,162$; $p=0,0493$) и анти-ТПО ($r_s=0,172$; $p=0,0369$).

Результаты корреляционного анализа между сывороточными уровнями изученных цитокинов в группе женщин с АИТ представлены в таблице 4.1. Было установлено наличие положительной связи концентраций ИЛ-6 с показателями ФНО- α ($r_s=0,229$; $p<0,05$), ИЛ-8 ($r_s=0,249$; $p<0,05$), ИЛ-17А ($r_s=0,248$; $p<0,05$) и RANKL ($r_s=0,390$; $p<0,05$). Также достоверная положительная связь была обнаружена между значениями RANKL и ИЛ-8 ($r_s=0,365$; $p<0,05$). Помимо этого концентрации провоспалительного цитокина RANKL характеризовались прямой корреляцией с содержанием противовоспалительного медиатора OPG ($r_s=0,248$; $p<0,05$). Обращает внимание выявленная отрицательная корреляция между индексом OPG/RANKL и значениями ИЛ-6 ($r_s=-0,176$; $p<0,05$).

Таблица 4.1

Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между значениями отдельных цитокинов у женщин с АИТ (n=147)

Показатель	ФНО- α	ИЛ-8	ИЛ-17А	RANKL	OPG	OPG/RANKL
ИЛ-6	0,229	0,249	0,248	0,390	-	-0,176
ИЛ-8	-	-	-	0,365	-	-
RANKL	-	-	-	-	0,248	-0,480
OPG	-	-	-	-	-	0,672

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые ($p<0,05$) значения коэффициентов корреляции.

Таким образом, установлено, что женщины, страдающие АИТ и гипотиреозом, характеризуются рядом достоверных изменений содержания тиреоидных гормонов и аутоантител к антигенам тиреоцитов, а также отдельных иммунных факторов. В частности, мы зарегистрировали достоверное ($p<0,001$)

снижение сывороточных уровней FT3 и FT4 на фоне достоверного ($p < 0,001$) роста концентраций ТТГ. При этом аутоиммунное заболевание ЩЖ характеризовалось существенным ($p < 0,001$) нарастанием содержания в сыворотке антитиреоидных антител – анти-ТПО и анти-ТГ.

Кроме того, при АИТ с гипотиреозом наблюдается достоверное повышение уровня общего IgG ($p < 0,001$) и тенденция к увеличению концентраций общего IgM ($p = 0,052$), в то время как уровень общего IgA не претерпевает существенных изменений ($p > 0,05$).

Установлено, что у женщин с АИТ по сравнению с группой условно здоровых лиц, аналогичных по полу и возрасту, повышены сывороточные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, RANKL и снижены значения индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$) на фоне близкой к статистической значимости тенденции к повышению сывороточных концентраций ИЛ-10 ($p = 0,056$) и ИЛ-17А ($p = 0,067$). При этом концентрации цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α и OPG существенно не отличаются от контрольных данных ($p > 0,05$).

Показана корреляция между тремя основными характеристиками АИТ – выраженностью аутоиммунного ответа, определяемой по продукции аутоантител к тиреоидным антигенам, степенью гипотиреоза и воспалительного процесса. Установлены обратные корреляции уровней FT3 и FT4 с показателями ИЛ-6 и ИЛ-8 и прямые связи значений ТТГ с концентрациями ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β ($p < 0,0001$ – $p < 0,05$). Кроме того, титры анти-ТПО и анти-ТГ отрицательно коррелировали с продукцией FT3 и FT4, а также прямо – с ТТГ ($p < 0,0001$ – $p < 0,01$). Необходимо отметить, что уровни аутоантител характеризовались положительной корреляцией с концентрациями в сыворотке крови ИЛ-1 β ($p < 0,05$).

Кроме того, корреляционный анализ показал положительные связи уровней IgA и IgM с концентрациями ИЛ-1 β ($p < 0,05$) и значений общего IgG с показателями ИЛ-10 и анти-ТПО ($p < 0,05$).

Для концентраций ИЛ-6 установлена положительная корреляция со значениями ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-17 ($p < 0,05$) и отрицательная – с показателями

соотношения OPG/RANKL ($p < 0,05$). Значения RANKL имеют прямую связь с уровнями ИЛ-6, ИЛ-8 и OPG ($p < 0,05$).

Полученные данные целесообразно учитывать при мониторинге больных с АИТ в динамике лечения и оценке эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

РАЗДЕЛ 5**ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И АУТОАНТИТЕЛ,
ОТДЕЛЬНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С
АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ**

Для определения влияния заместительной гормонотерапии на уровни тиреоидных гормонов и аутоантител к антигенам ЩЖ, а также отдельных иммунных факторов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом после первого обследования 147 женщинам с АИТ и подтвержденным гипотиреозом назначали препарат левотироксина натрия. По истечении 6 месяцев непрерывного приема препарата левотироксина натрия в дозе, подобранной индивидуально, повторно было обследовано 136 пациентов. В сыворотке периферической крови, отобранной утром натощак, определяли содержание FT3, FT4, ТТГ, анти-ТПО, анти-ТГ, общих иммуноглобулинов М, А, G, а также ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, RANKL, OPG и соотношения OPG/RANKL. Группу сравнения составили 63 условно здоровые женщины аналогичного возраста. Для всех вышеуказанных показателей рассчитывались значения медианы и первого-третьего квартилей (Q1-Q3).

5.1. Уровни тиреоидных гормонов и аутоантител в сыворотке крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения препаратом левотироксина натрия

Заместительная терапия обусловила нормализацию уровней гормонов, характеризующих функцию ЩЖ. Исходно сниженный ($p < 0,01$) у женщин с АИТ и гипотиреозом показатель концентраций FT3, составивший 2,09 (1,60-2,40) пмоль/л, через 6 месяцев приема левотироксина натрия увеличился ($p < 0,001$) до уровня 4,73 (4,13-5,56) пмоль/л (рисунок 5.1). Тем самым значения вышеуказанного гормона у больных АИТ при повторном исследовании по

завершении 6-ти месячного курса терапии уже существенно не отличались от результата здоровых лиц, который определялся на уровне 4,69 (4,20-5,35) пмоль/л ($p>0,05$).

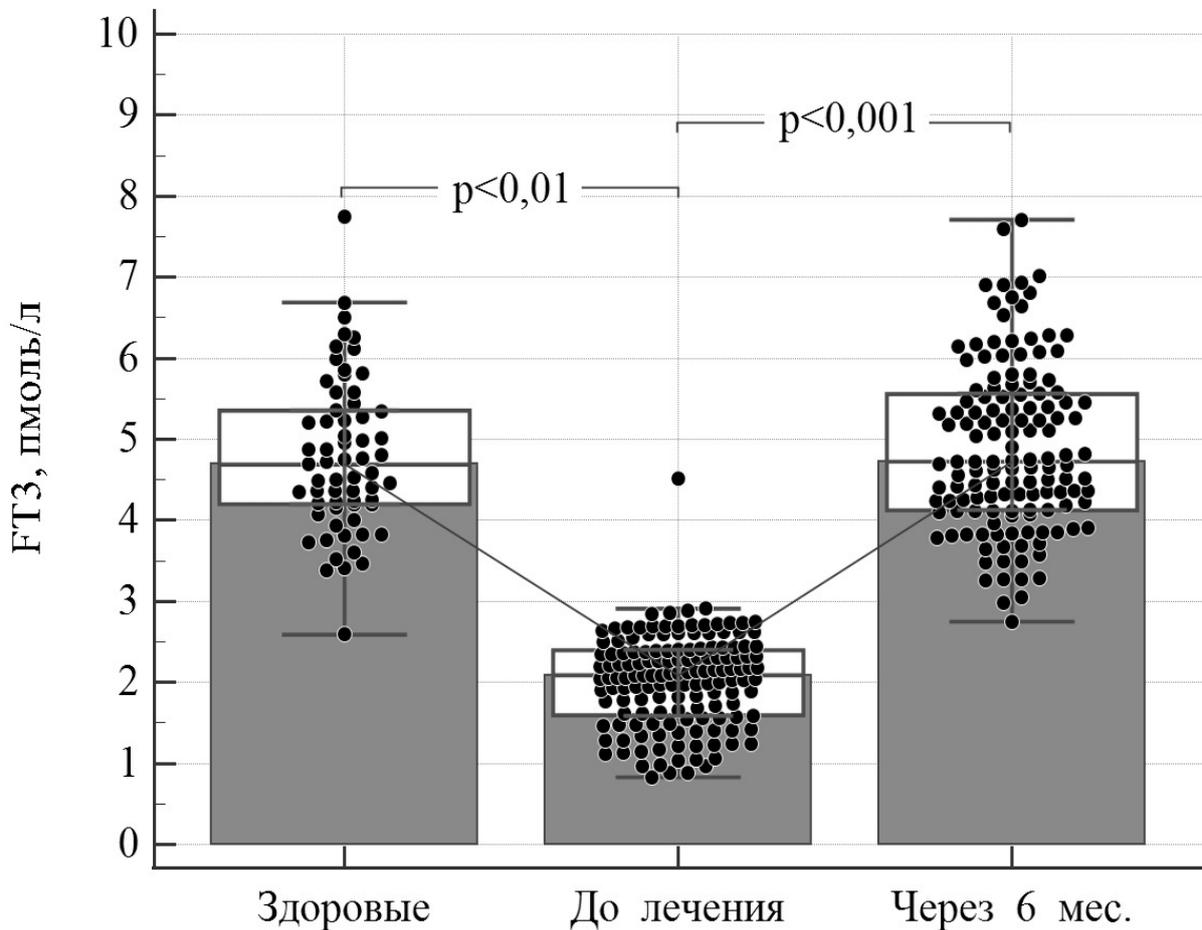


Рисунок 5.1. Содержание FT3 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: здоровые – здоровые женщины (n=63); до лечения – женщины с АИТ и гипотиреозом до приема левотироксина натрия (n=147); через 6 мес. – женщины с АИТ и гипотиреозом через 6 месяцев приема левотироксина натрия (n=136).

Аналогичным образом исходно сниженный ($p<0,01$) у женщин с АИТ и гипотиреозом уровень FT4, составлявший до лечения 8,47 (6,78-9,70) пмоль/л, через 6 месяцев заместительной терапии вырос ($p<0,001$) до значения 15,45

(14,20-16,95) пмоль/л. При этом, значения вышеуказанного гормона у больных АИТ при повторном исследовании также существенно не отличались от показателя здоровых лиц ($p>0,05$), составившего 15,10 (13,65-17,10) пмоль/л (рисунок 5.2).

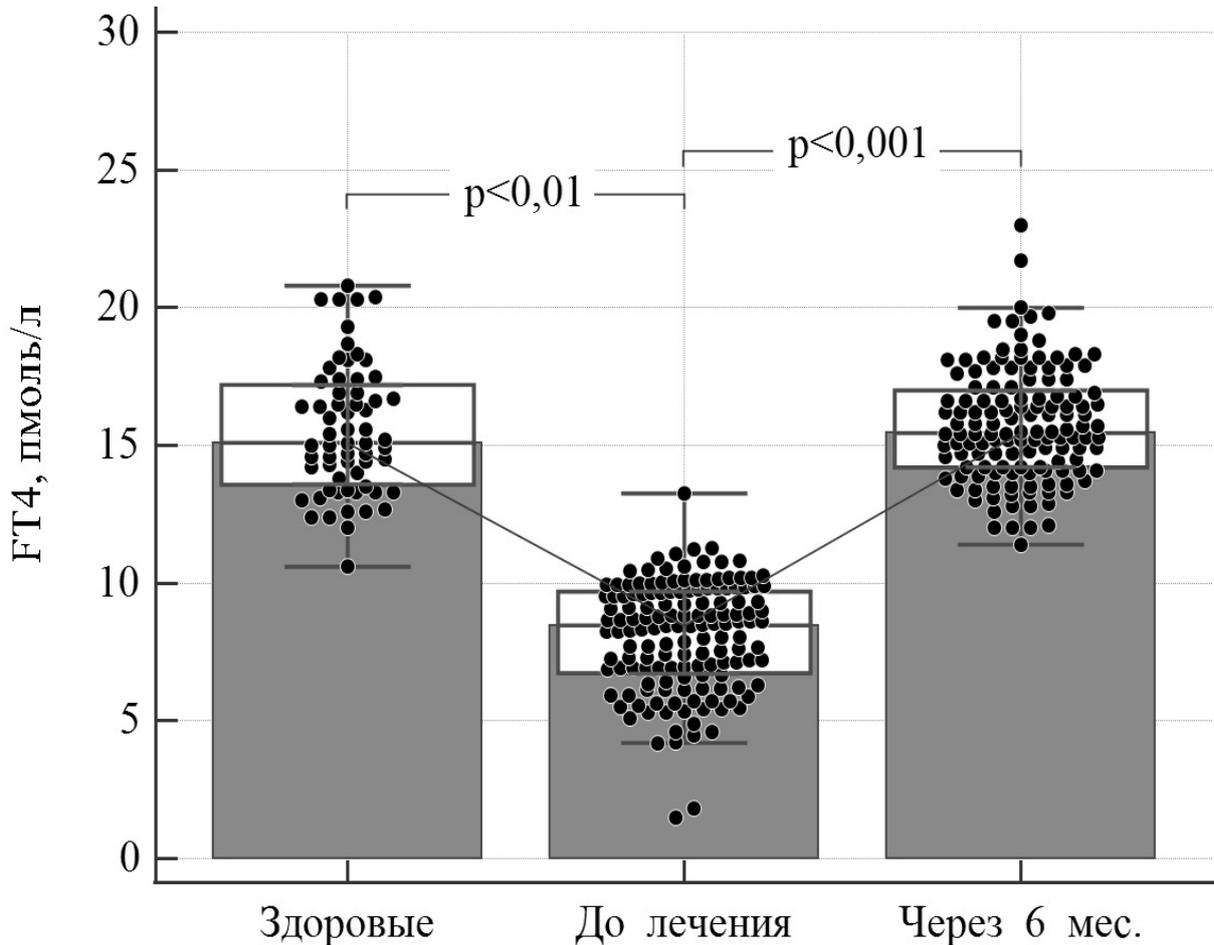


Рисунок 5.2. Содержание FT4 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Наряду с этим было выявлено закономерное снижение содержания в сыворотке крови ТТГ (рисунок 5.3). У женщин с АИТ на этапе инициации лечения уровень ТТГ достоверно ($p<0,01$) превышал значения контрольной группы, составляя 7,43 (5,76-8,77) мкМЕ/мл. После 6 месяцев терапии показатель гормона существенно снизился (от 7,43 (5,76-8,77) мкМЕ/мл до 1,88 (1,02-2,26)

мкМЕ/мл; $p < 0,001$). Причем при повторном обследовании он уже не отличался от значений, зарегистрированных у здоровых лиц (1,88 (1,02-2,26) мкМЕ/мл против 1,73 (0,98-2,38) мкМЕ/мл в контроле; $p > 0,05$). При этом все 136 женщин с АИТ к концу наблюдения характеризовались сывороточными уровнями ТТГ в пределах от 0,24 до 3,09 мМЕ/л, а 78 из них (57,4%) имели показатели ТТГ ниже 2,00 мкМЕ/мл.

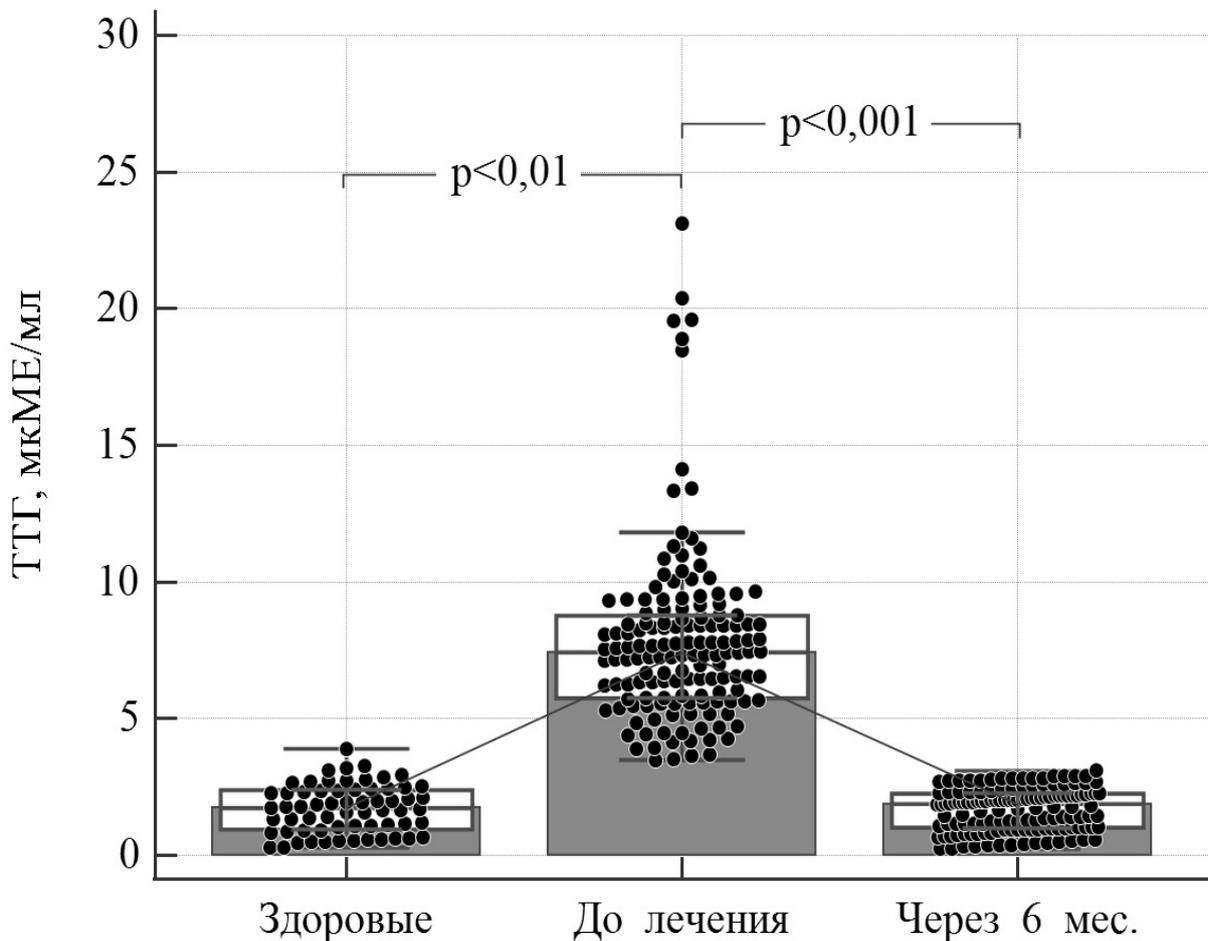


Рисунок 5.3. Содержание ТТГ в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Обращает внимание рост концентраций анти-ТПО в динамике гормональной заместительной терапии (рисунок 5.4). Содержание указанных аутоантител в группе женщин с первично выявленным АИТ было достоверно

повышено (123,1 (102,0-163,3) Ед/л против 14,8 (10,6-19,4) Ед/л в группе условно здоровых женщин; $p < 0,01$). Через 6 месяцев приема левотироксина натрия уровень анти-ТПО у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ показал существенный прирост ($p < 0,001$), достигнув значений 225,5 (179,8-299,6) Ед/л.

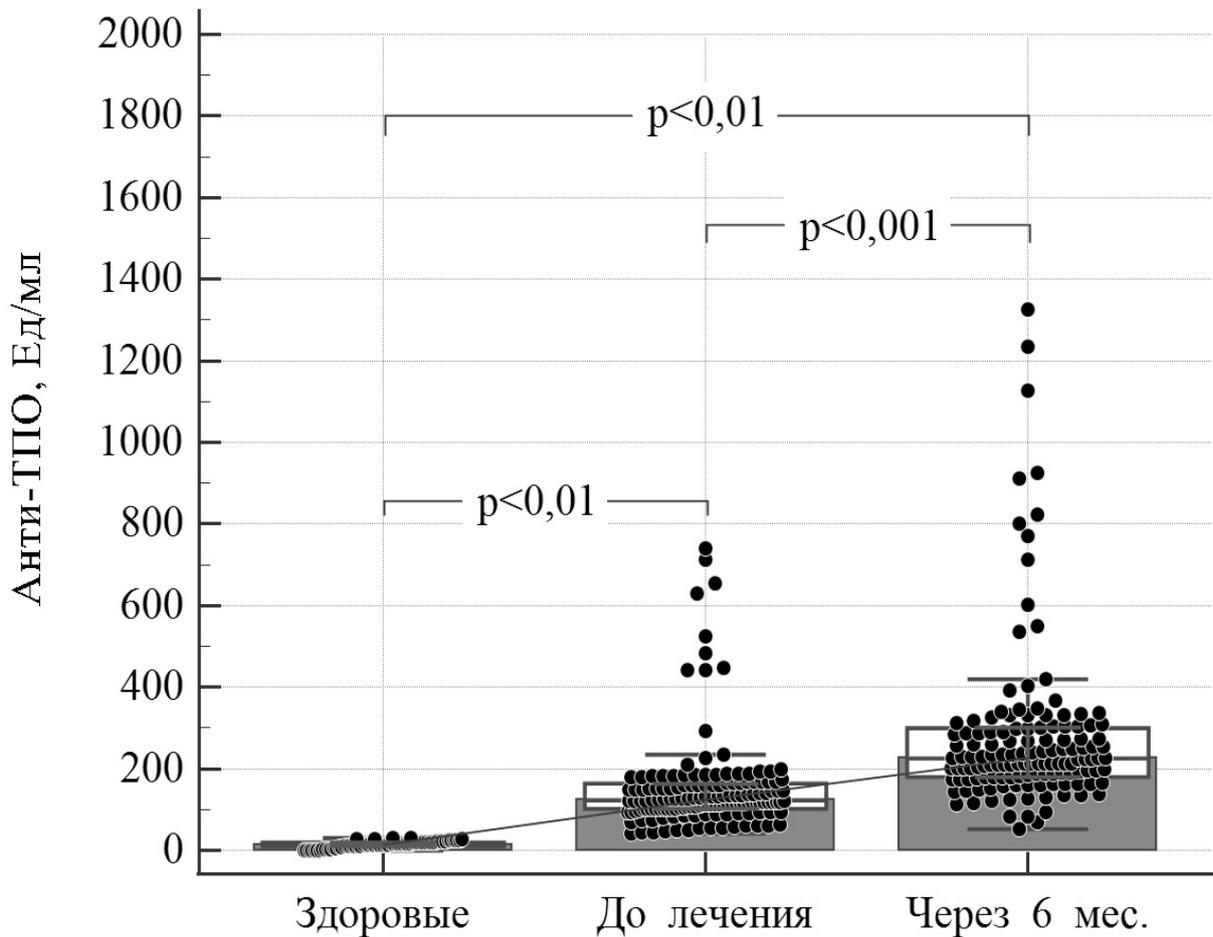


Рисунок 5.4. Содержание анти-ТПО в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

При анализе результатов тестирования больных с АИТ на наличие анти-ТГ мы не выявили существенного нарастания ($p > 0,05$) их уровней на фоне заместительной терапии (рисунок 5.5). Однако и до лечения, и спустя 6 месяцев содержание данных аутоантител у больных было одинаково более высоким, чем у

здоровых лиц (37,2 (23,1-56,0) МЕ/л и 44,1 (22,8-55,6) МЕ/л соответственно против 23,1 (16,4-29,5) МЕ/л в контроле; $p < 0,01$).

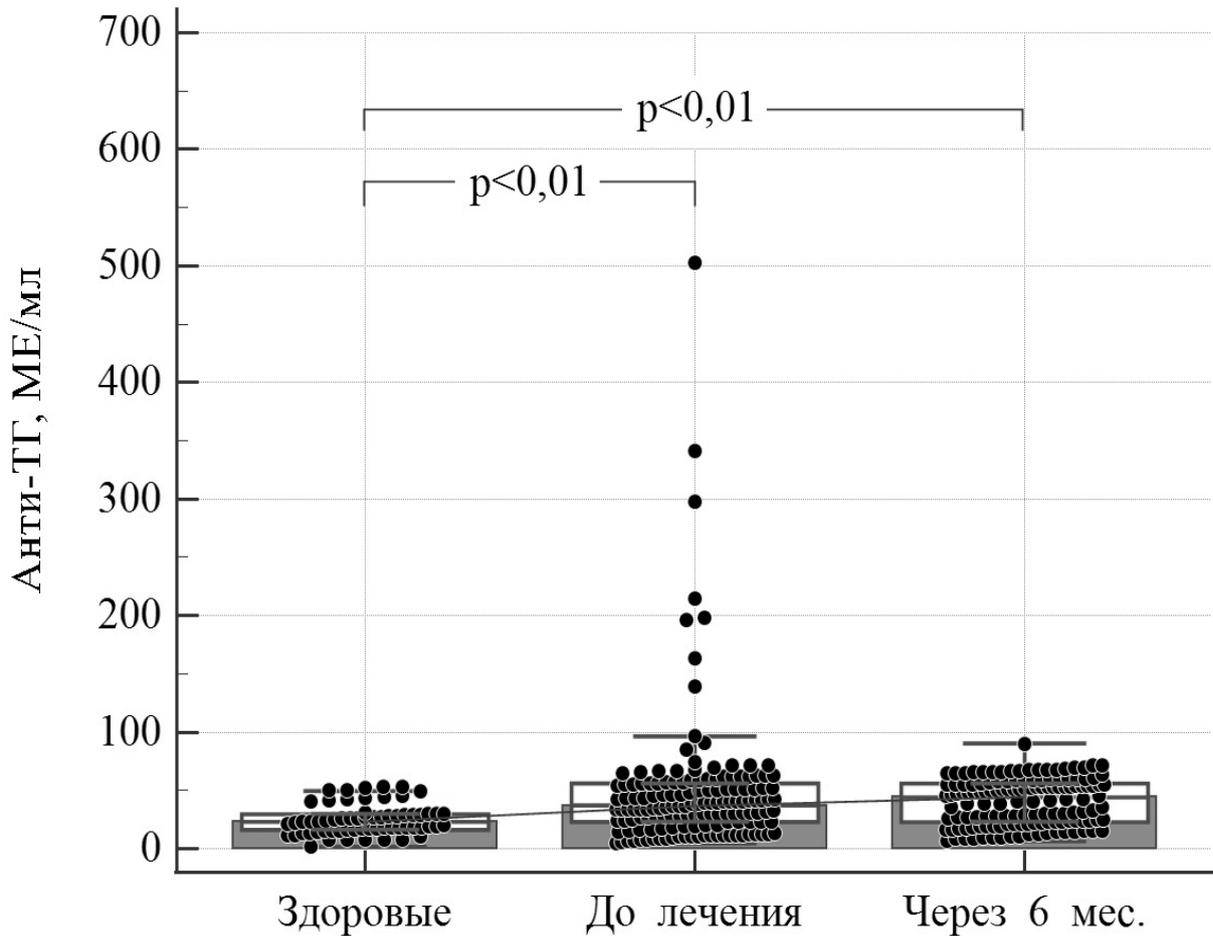


Рисунок 5.5. Содержание анти-ТГ в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

5.2. Концентрации иммуноглобулинов классов IgM, IgA и IgG в сыворотке крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения

Анализ содержания общих иммуноглобулинов у женщин с АИТ показал наличие повышения сывороточных уровней IgG у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ как в начале исследования, так и через 6 месяцев заместительной терапии (рисунок 5.6). Так, если в группе условно здоровых женщин

концентрации IgG составили 12,09 (10,20-13,88) г/л, то у женщин с АИТ и гипотиреозом до лечения – 15,49 (13,84-17,52) г/л ($p < 0,01$), после лечения – 14,75 (13,48-16,47) г/л ($p < 0,01$).

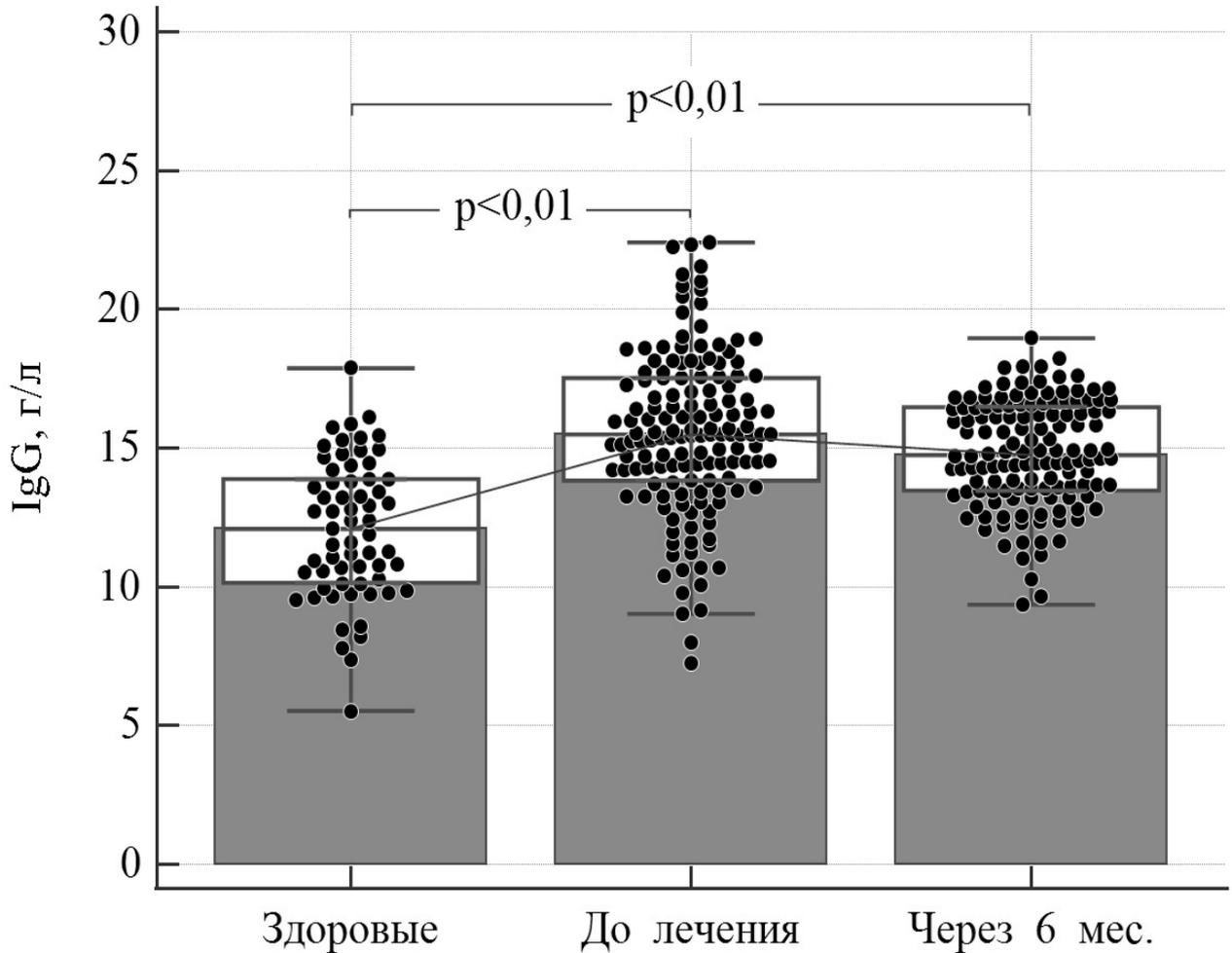


Рисунок 5.6. Содержание общего IgG в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Усиление продукции IgG у пациентов с аутоиммунным поражением ЩЖ и снижением ее функции не сопровождалось изменениями сывороточных показателей IgA и IgM ($p > 0,05$). Значения IgA у женщин с АИТ и гипотиреозом до и через 6 месяцев лечения определялись соответственно на уровнях 1,97 (1,42-

2,42) г/л и 2,03 (1,60-2,41) г/л при показателях условно здоровых женщин 2,06 (1,49-2,67) г/л (рисунок 5.7).

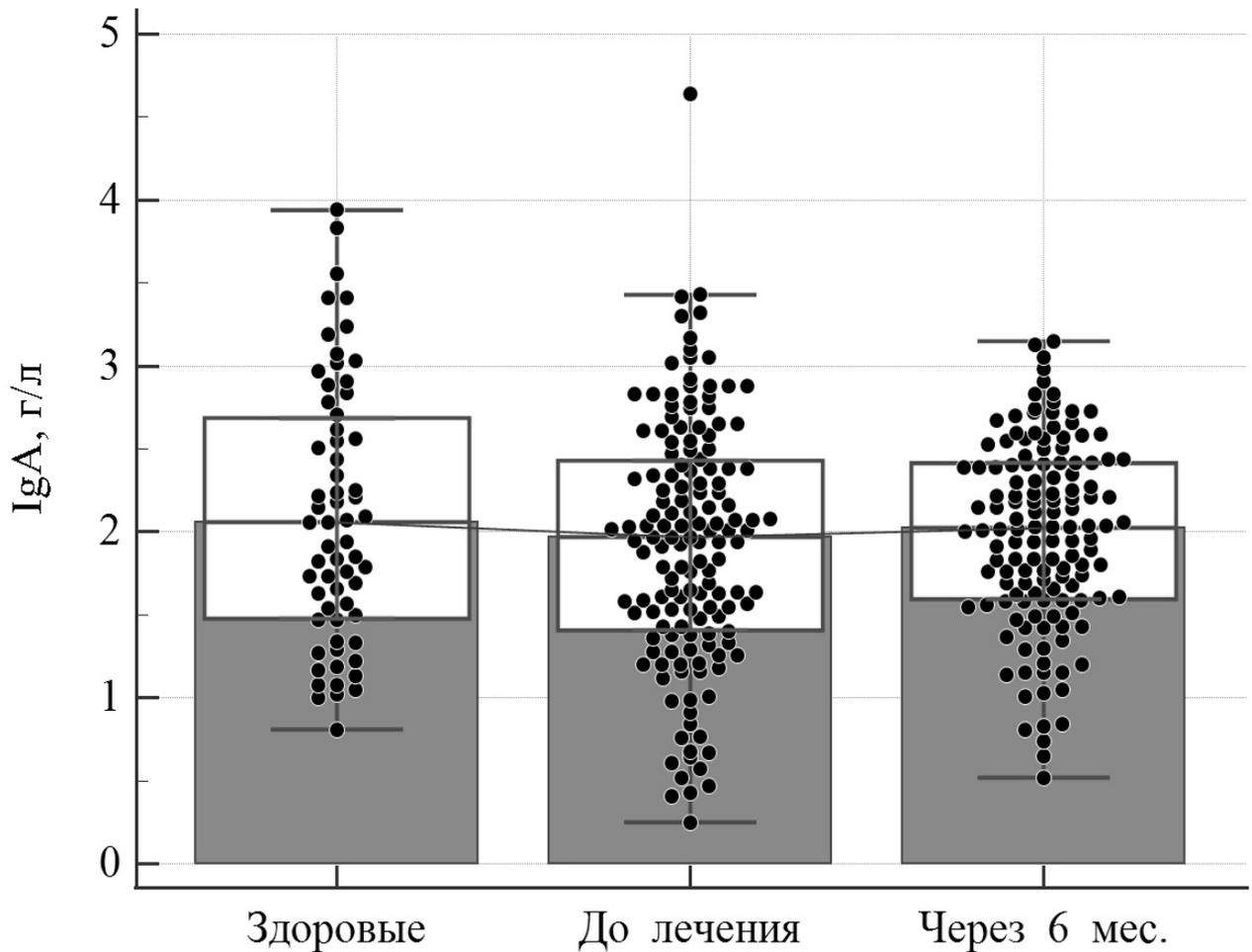


Рисунок 5.7. Содержание общего IgA в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Содержание IgM у больных с АИТ и гипотиреозом до лечения характеризовалось близкой к статистической значимости тенденцией к увеличению (1,26 (0,99-1,53) г/л против 1,13 (0,85-1,46) г/л в контроле; $p=0,052$). После 6 месяцев заместительной терапии значения IgM у больных (1,24 (0,90-1,56) г/л) не отличались от аналогичных показателей контрольной группы ($p>0,05$), что показано на рисунке 5.8.

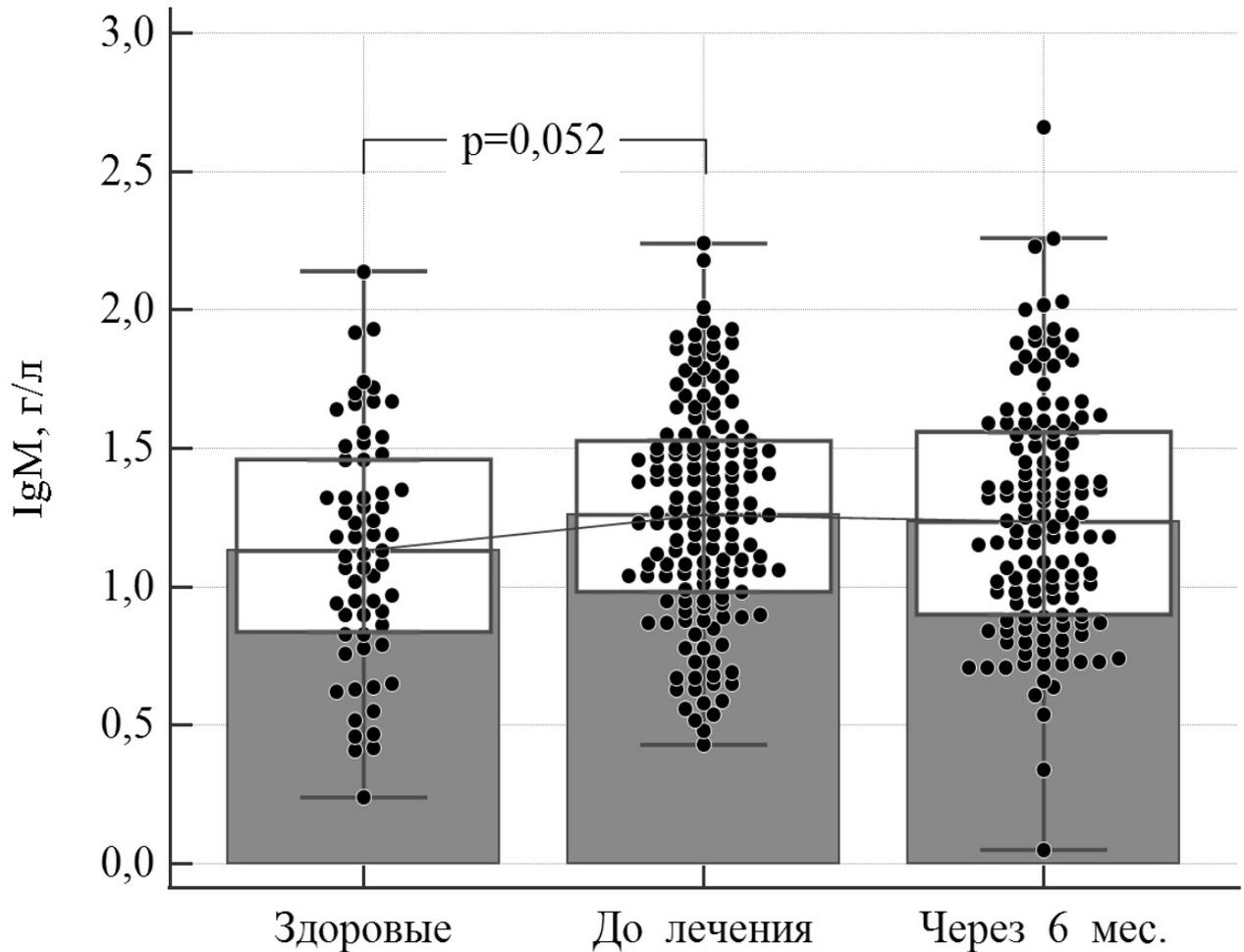


Рисунок 5.8. Содержание общего IgM в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

5.3. Цитокиновый статус у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения

Уровни ФНО- α у больных достоверно не отличались от показателей условно здоровых женщин как при первом обследовании, так и по прошествии 6 месяцев ($p=0,166$ и $p=0,184$ соответственно). Значения медианы и первого-третьего квартилей концентрации указанного маркера у женщин с АИТ и гипотиреозом до приема левотироксина натрия составили 0,6 (0,0-0,8) пг/мл, а через 6 месяцев заместительной гормонотерапии – 0,4 (0,0-0,9) пг/мл. При этом

условно здоровые женщины характеризовались сывороточным содержанием провоспалительного цитокина, равным 0,0 (0,0; 1,1) пг/мл (рисунок 5.9).

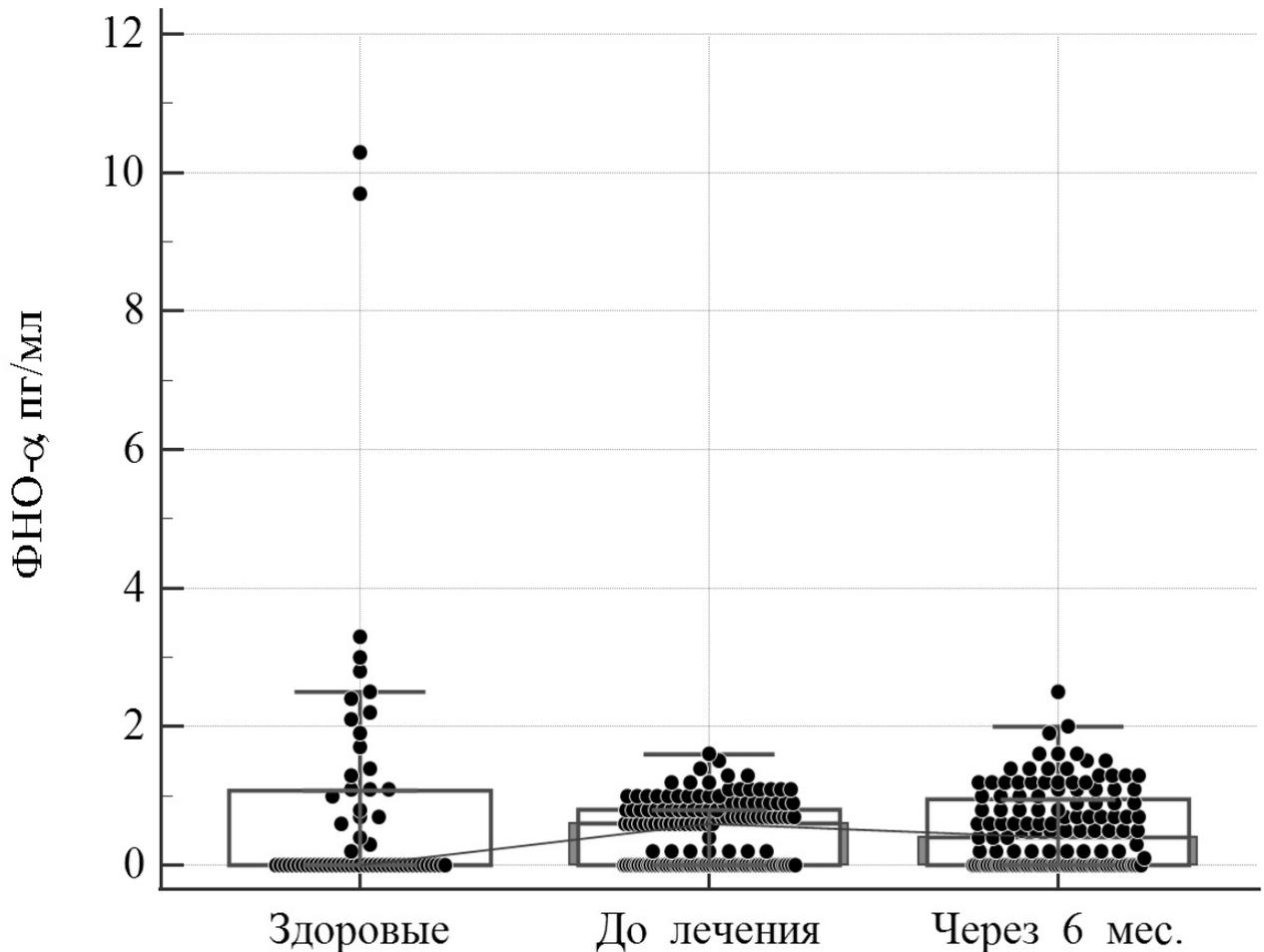


Рисунок 5.9. Содержание общих ФНО- α в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Установлено, что концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови женщин с аутоиммунным поражением ЩЖ и гипотиреозом (рисунок 5.10) существенно в динамике наблюдения не изменялась ($p > 0,05$). Поэтому исходно повышенные значения ($p < 0,001$) данного цитокина, составлявшие 3,5 (2,2-4,9) пг/мл сохранились у пациентов на более высоких уровнях, чем в контрольной группе (3,4 (2,4-4,1) пг/мл против 1,8 (1,2-2,5) пг/мл в контроле; $p < 0,001$), и через 6 месяцев заместительной терапии.

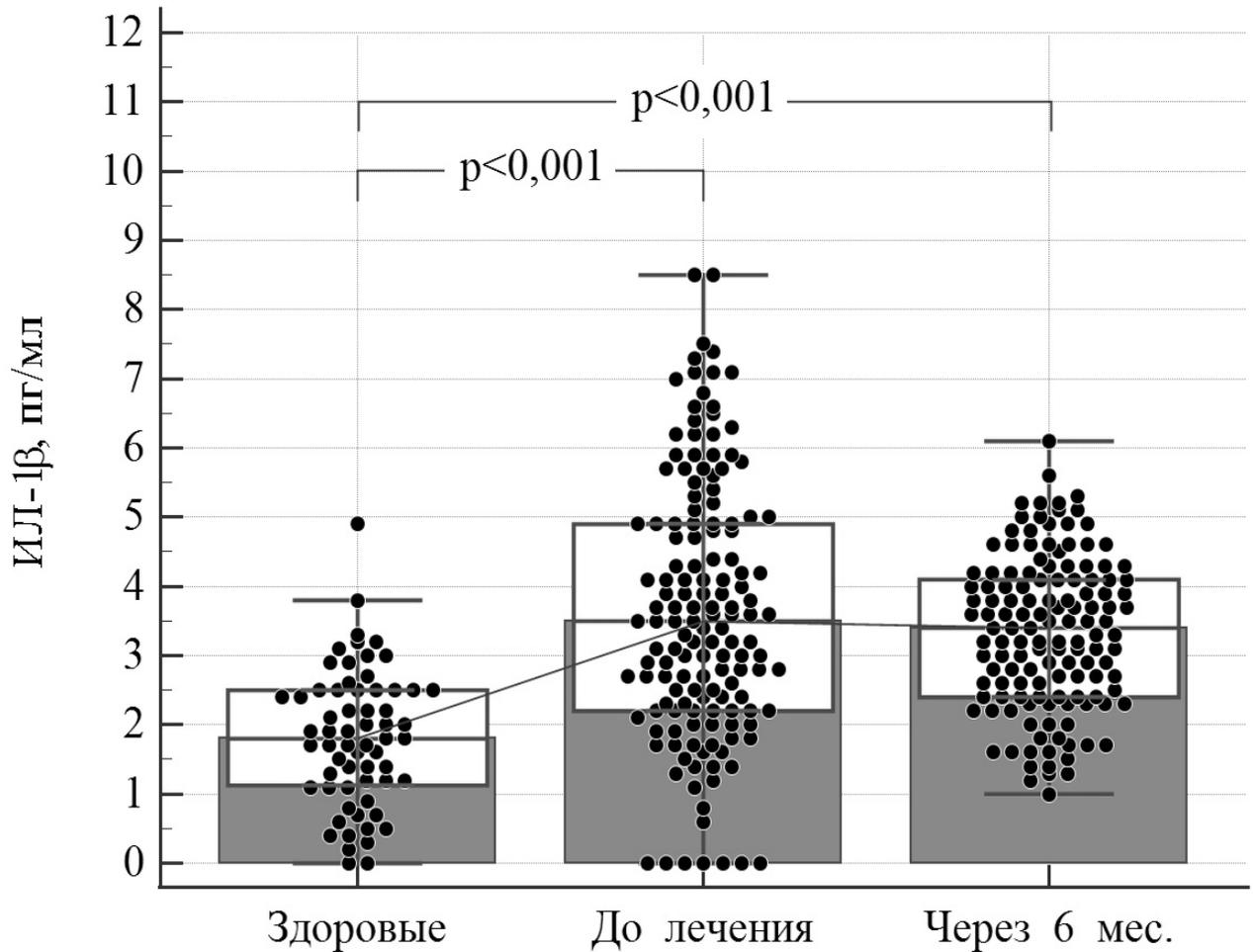


Рисунок 5.10. Содержание ИЛ-1β в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Оставались на уровне результатов условно здоровых женщин концентрации ИЛ-4 (рисунок 5.11). Так, обследованные женщины с АИТ и гипотиреозом имели уровни данного цитокина, сопоставимые с аналогичным показателем здоровых лиц как до (2,9 (1,5-3,1) пг/мл против 2,1 (1,6-3,2) пг/мл в контроле; $p=0,376$), так и после заместительной гормонотерапии (2,6 (1,8-3,4) пг/мл против 2,1 (1,6-3,2) пг/мл в контроле; $p=0,179$). При этом показатель содержания данного цитокина, зарегистрированный при обследовании условно здоровых женщин был равен 2,1 (1,6-3,2) пг/мл.

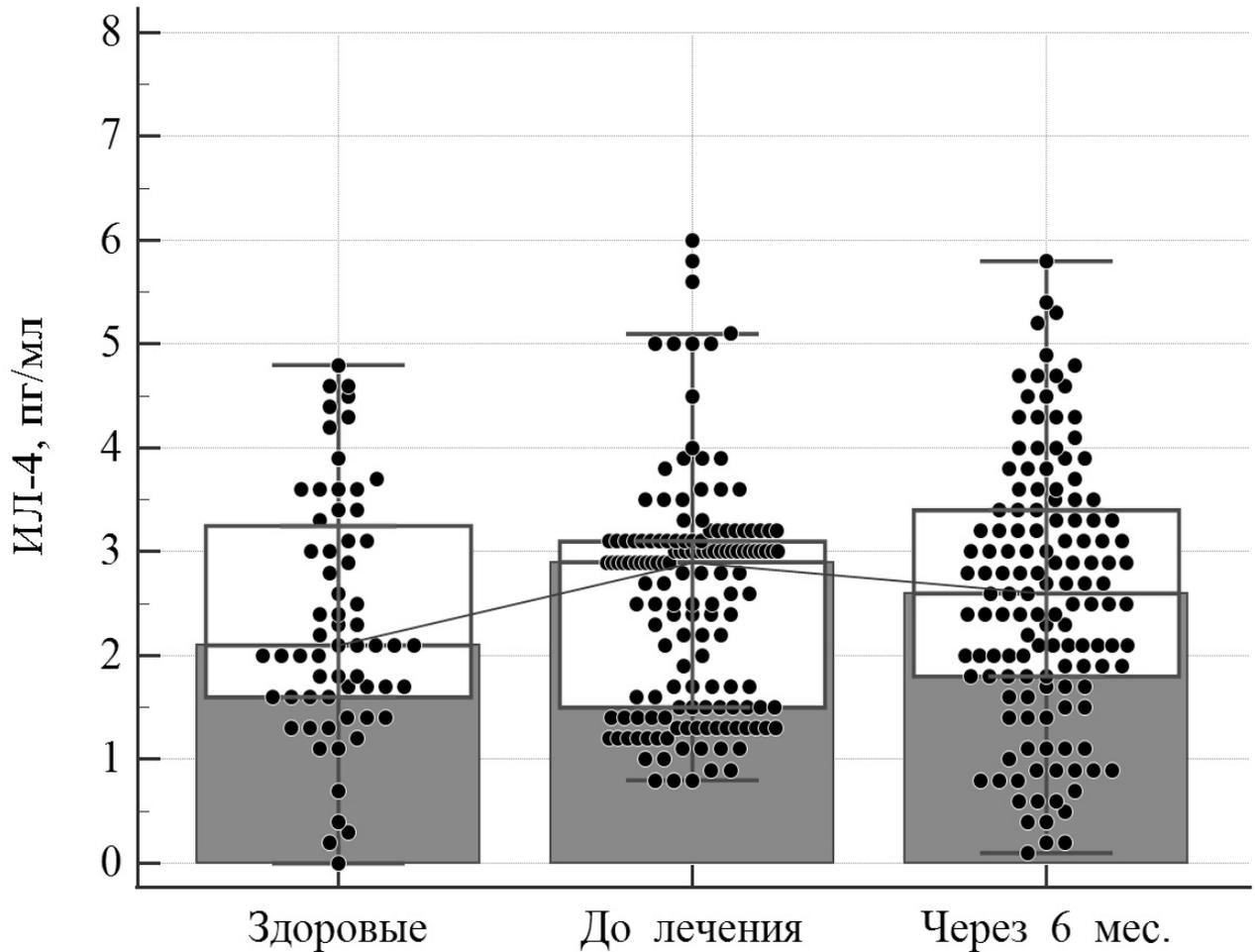


Рисунок 5.11. Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Под влиянием приема левотироксина натрия не претерпели существенных изменений ($p > 0,05$) и сывороточные концентрации ИЛ-6 (рисунок 5.12). Исходно повышенные значения данного цитокина сохранились у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы и спустя 6 месяцев терапии. До лечения показатель ИЛ-6 составил 2,5 (0,0-6,0) пг/мл, а после – 2,6 (1,0-4,4) пг/мл. Оба значения цитокина превышали аналогичный показатель, зарегистрированный в контрольной группе (1,8 (1,2-2,5) пг/мл) – в 1,39 и 1,44 раза соответственно ($p < 0,001$).

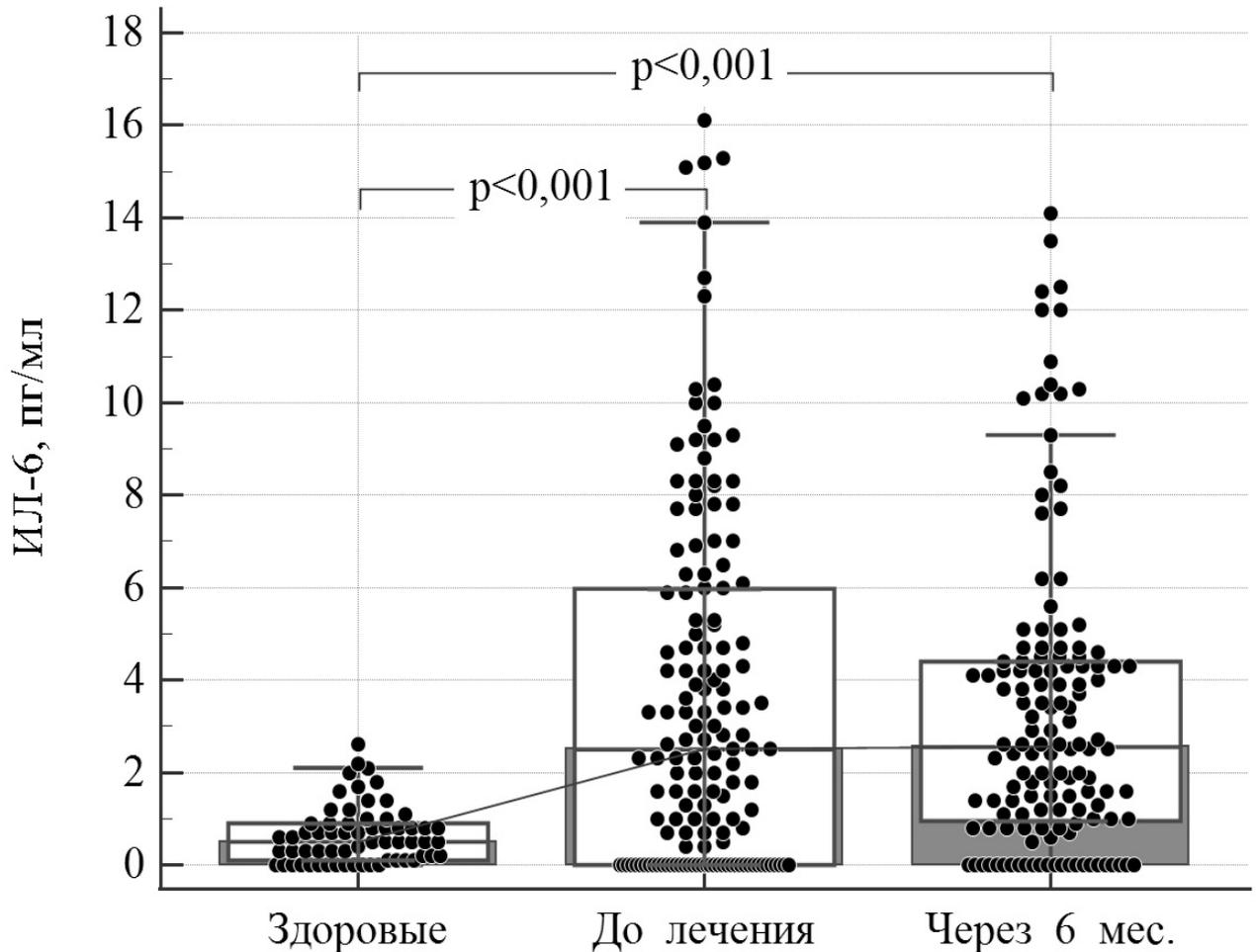


Рисунок 5.12. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Оставалась на уровне результатов здоровых женщин сывороточная концентрация ИЛ-8 (рисунок 5.13). Значения медианы и первого-третьего квартилей содержания цитокина у женщин с АИТ и гипотиреозом до приема левотироксина натрия составили 6,6 (3,8-10,0) пг/мл ($p=0,102$ в сравнении со здоровыми), а после 6 месяцев заместительной гормонотерапии – 6,7 (4,2-9,2) пг/мл ($p=0,116$ в сравнении со здоровыми). При этом показатели, характеризующие уровень ИЛ-8, зарегистрированные у условно здоровых женщин составили 5,4 (3,6-9,2) пг/мл.

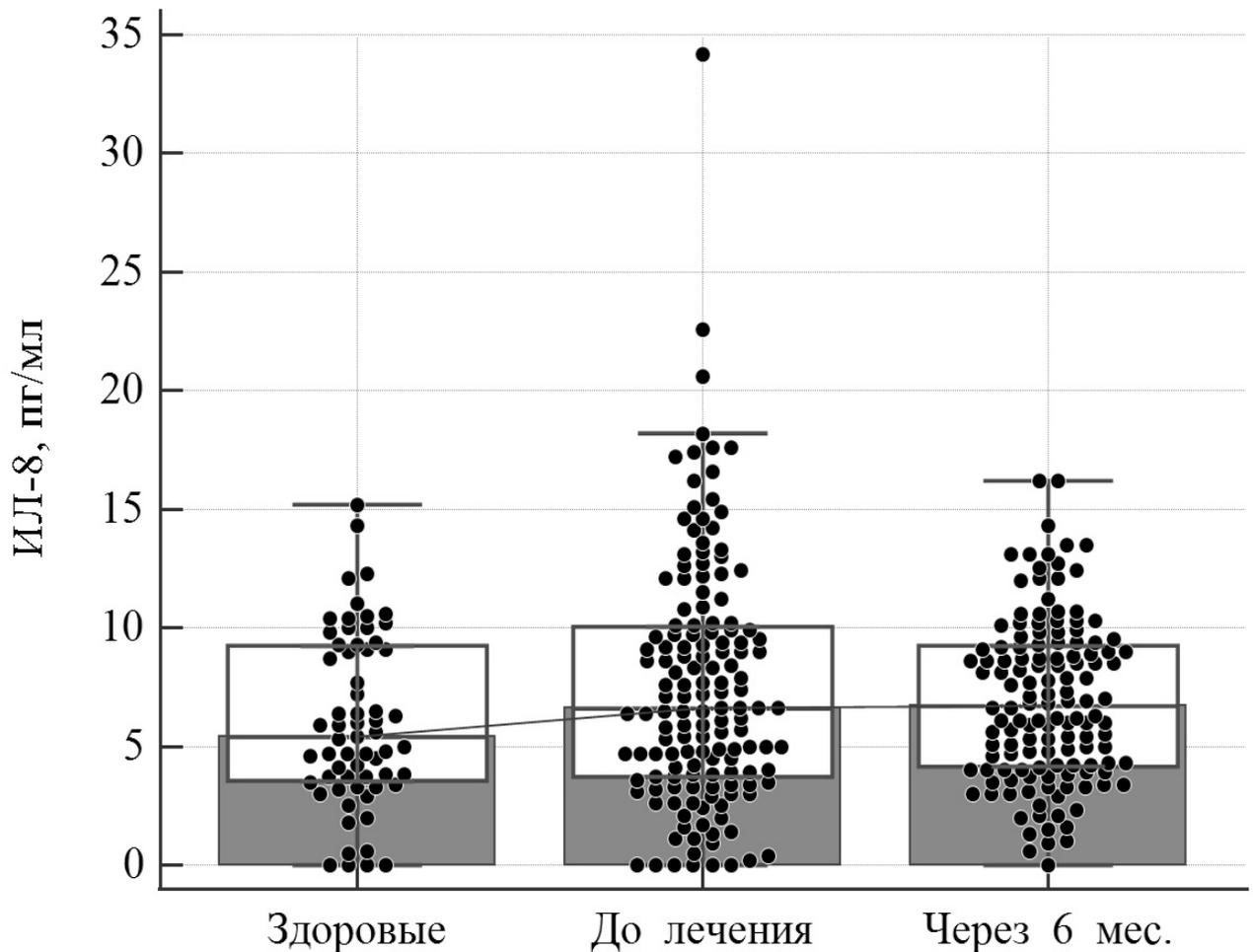


Рисунок 5.13. Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Следует отметить, что выявленная нами в начале терапии близкая к статистической значимости тенденция к повышению сывороточных уровней ИЛ-10 ($p=0,056$) к концу наблюдения была нивелирована (рисунок 5.14). Исходная концентрация указанного маркера у женщин с АИТ и гипотиреозом составила 5,6 (3,6-7,4) пг/мл, тогда как значение у условно здоровых женщин было равным 4,8 (2,9-6,8) пг/мл. При повторном обследовании пациентов с АИТ показатели вышеуказанного цитокина соответствовали контрольным данным, составив 5,5 (3,5-7,3) пг/мл ($p>0,05$).

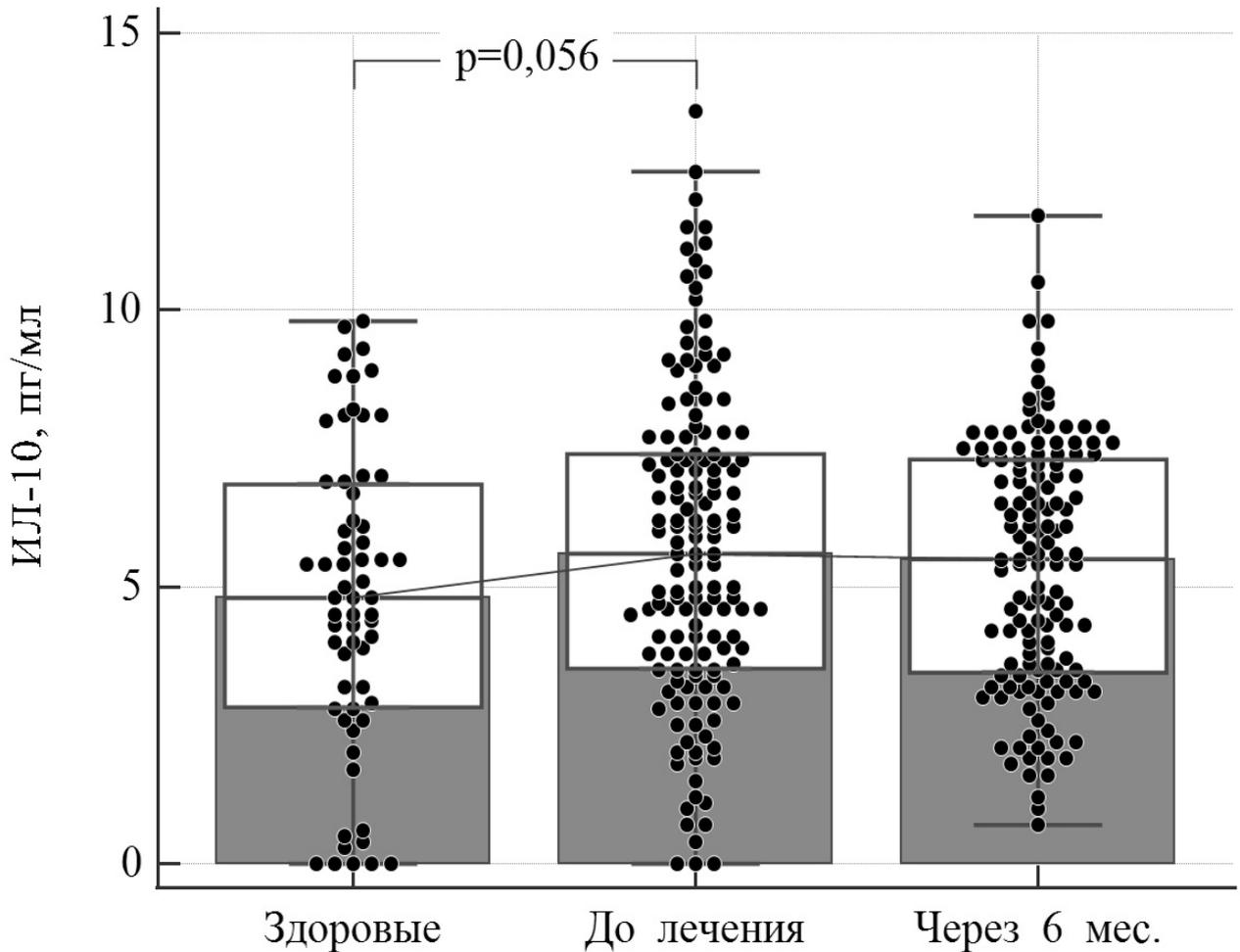


Рисунок 5.14. Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Аналогичным образом мы не зарегистрировали при повторном обследовании изменений сывороточных концентраций при аутоиммунном тиреоидите ИЛ-17А (рисунок 5.15). Значения медианы и первого-третьего квартилей содержания указанного цитокина у женщин с аутоиммунным поражением ЩЖ и снижением ее функции до приема левотироксина натрия составили 2,7 (0,6-3,2) пг/мл ($p=0,067$ в сравнении со здоровыми). Спустя же 6 месяцев заместительной гормонотерапии показатель цитокина был равен 2,0 (0,7-3,0) пг/мл ($p=0,202$ в сравнении со здоровыми). При этом уровни ИЛ-17А,

зарегистрированные при обследовании условно здоровых женщин, составили 1,5 (0,8-2,7) пг/мл.

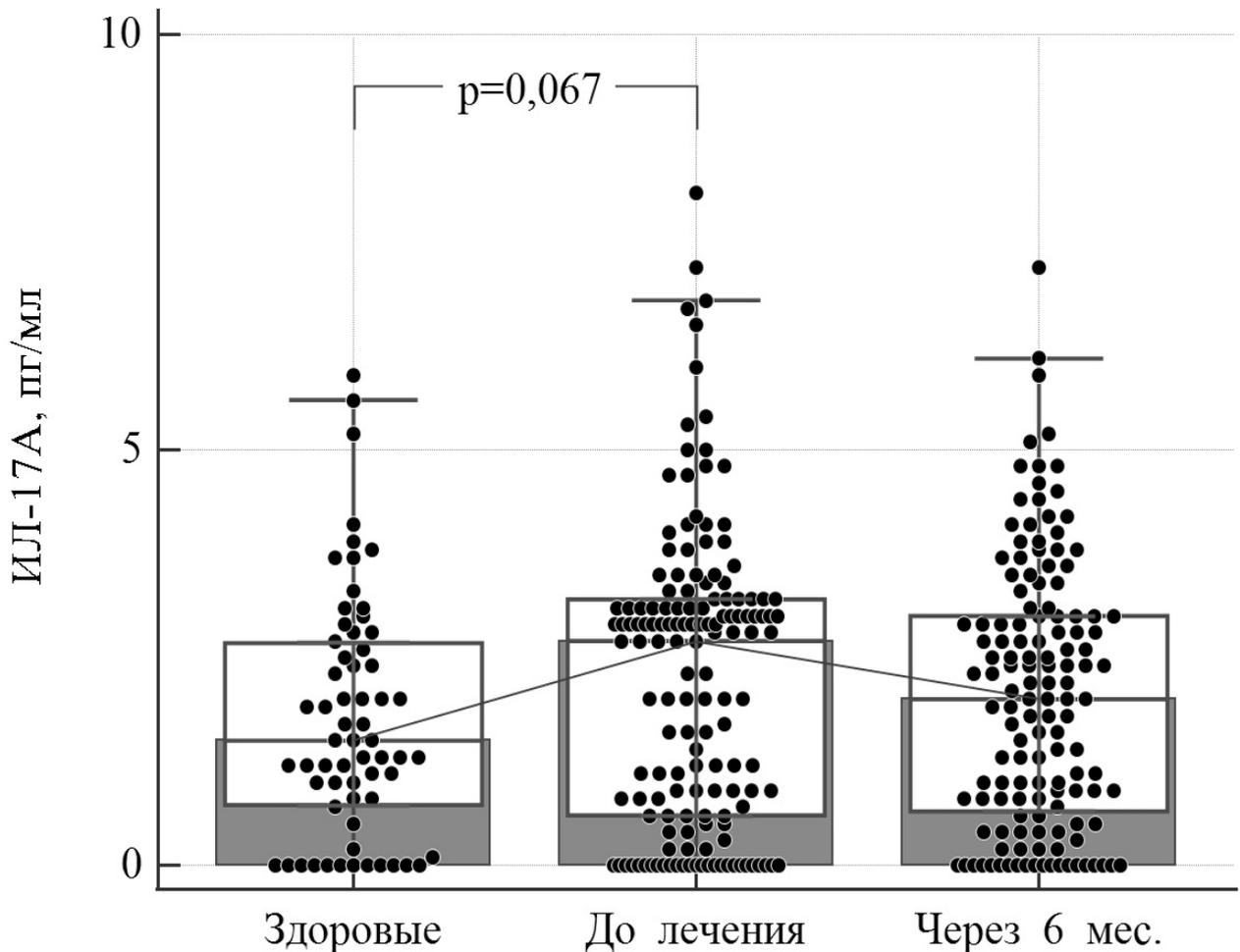


Рисунок 5.15. Содержание ИЛ-17А в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Наряду с вышеизложенным, были установлены изменения в динамике лечения показателей цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG. Уровни OPG у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ не отличались от данных условно здоровых женщин ни перед началом лечения, ни после 6 месяцев приема левотироксина натрия. Исходная концентрация маркера у женщин с АИТ и гипотиреозом составила 76,7 (49,4-107,6) пг/мл ($p=0,988$ в сравнении со

здоровыми), при повторном обследовании – 78,7 (56,9-98,1) пг/мл ($p=0,661$ в сравнении со здоровыми). Женщины без патологии ЩЖ характеризовались уровнем OPG, составившим 78,5 (66,1-87,2) пг/мл (рисунок 5.16).

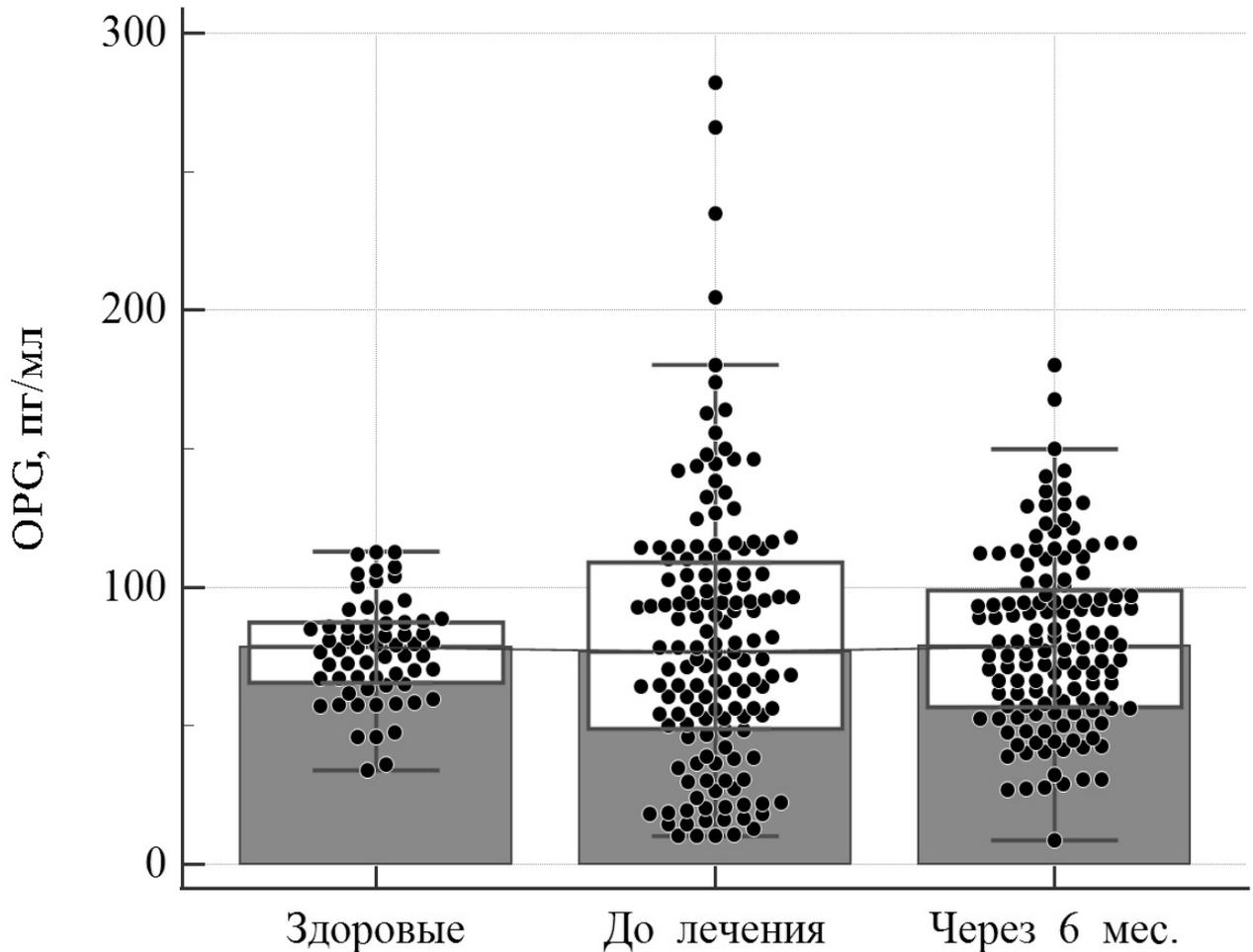


Рисунок 5.16. Содержание OPG в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Концентрации же RANKL у женщин с АИТ и гипотиреозом перед инициацией лечения были повышенными ($p=0,029$), и составляли 3,4 (2,4-4,9) пг/мл при показателях, зарегистрированных у условно здоровых женщин 2,8 (2,2-3,9) пг/мл (рисунок 5.17). Через 6 месяцев заместительной терапии ассоциация между АИТ и значениями RANKL утратила достоверную значимость. Значения

медианы и первого-третьего квартилей содержания указанного цитокина у женщин с аутоиммунным поражением ЩЖ и снижением ее функции после приема левотироксина натрия были равны 3,3 (2,3-4,8) пг/мл ($p=0,096$ в сравнении со здоровыми).

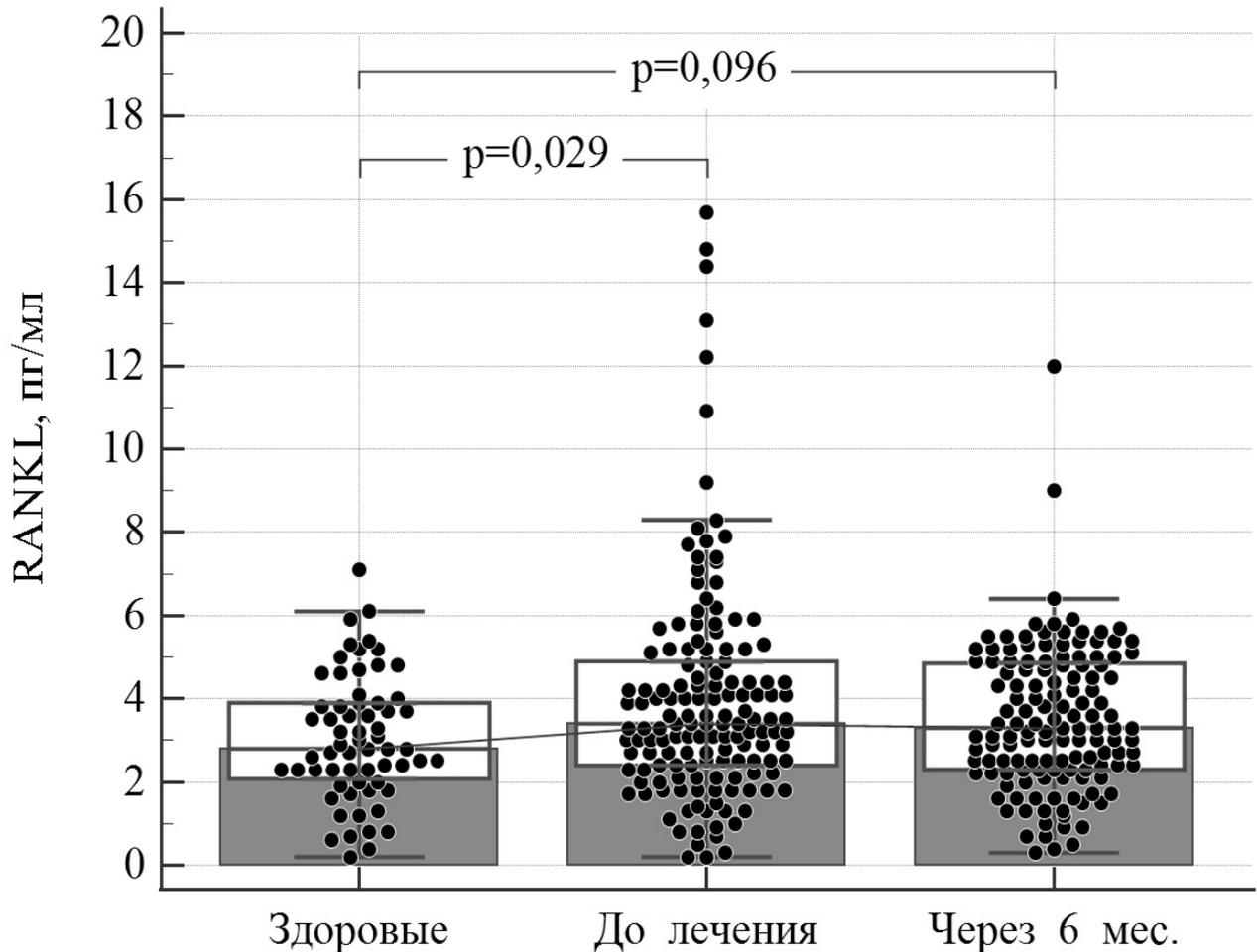


Рисунок 5.17. Содержание RANKL в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Исходно сниженные (рисунок 5.18) значения индекса OPG/RANKL ($p=0,017$), составлявшие 21,8 (12,4-34,0), после 6 месяцев заместительной терапии уже не отличались от аналогичных показателей женщин без патологии ЩЖ

($p=0,253$) и были равны 23,4 (15,2-35,1). Величина указанного индекса, зарегистрированная у условно здоровых женщин, составляла 25,1 (17,7-38,5).

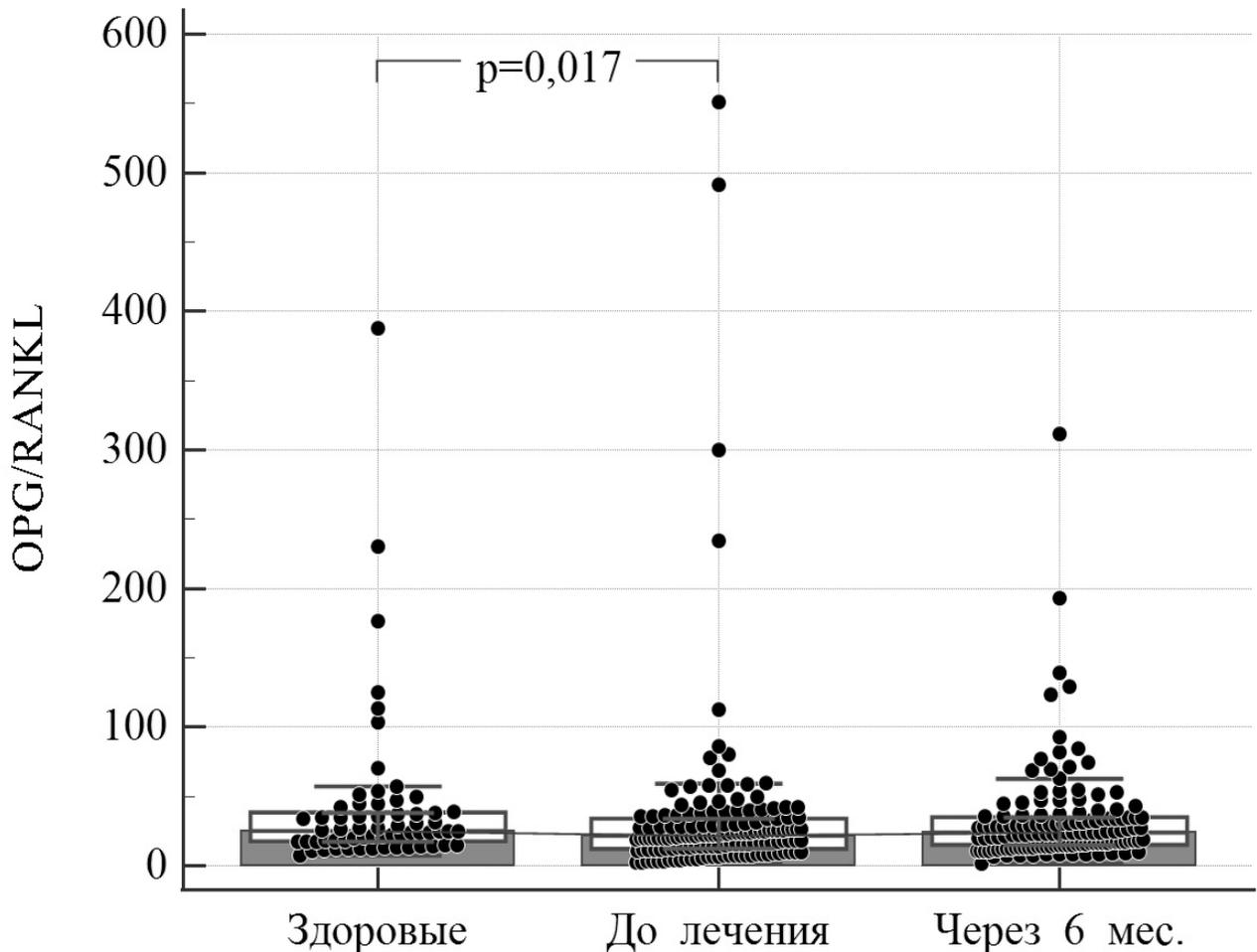


Рисунок 5.18. Соотношение OPG/RANKL в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике лечения.

Примечание: см. рисунок 5.1.

Таким образом, установлено, что прием левотироксина натрия обеспечивает нормализацию как исходно сниженных уровней FT3, FT4, так и исходно повышенных значений ТТГ ($p<0,01$). Благоприятные изменения в продукции гормонов сочетаются в динамике лечения женщин, страдающих АИТ, с нарастанием ($p<0,01$) и так уже исходно увеличенных ($p<0,01$) концентраций анти-ТПО. Содержание анти-ТГ одинаково увеличено ($p<0,01$) и до инициации

лечения, и спустя 6 месяцев проведения заместительной гормональной терапии. Выявлено не зависящее от терапии левотироксином натрия в течение 6 месяцев повышение ($p < 0,01$) уровней общего IgG.

Заместительная терапия левотироксином натрия в течение 6 месяцев существенно не влияет на продукцию большинства исследованных цитокинов. Как до, так и после лечения женщины с АИТ не отличаются от контрольной группы сывороточными уровнями ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А и OPG ($p > 0,05$), но вместе с тем характеризуются стабильно увеличенными показателями ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($p < 0,001$). Проведенное лечение у женщин с АИТ сочетается с нормализацией исходно повышенных ($p < 0,05$) концентраций RANKL и сниженных ($p < 0,05$) значений индекса OPG/RANKL.

РАЗДЕЛ 6**ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И АУТОАНТИТЕЛ, ОТДЕЛЬНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

На III этапе исследования для определения эффективности гипокситерапии 136 пациенток с АИТ и гипотиреозом после 6 месячного курса заместительной терапии и второго комплексного обследования были распределены в 2 равноценные группы. Первая группа (основная группа I, n=68) продолжала получать стандартную гормональную заместительную терапию препаратом левотироксина натрия еще в течение 12 месяцев. Во вторую группу вошли остальные 68 пациентов (основная группа II, n=68), которым в дополнение к аналогичному 12 месячному курсу лечения левотироксином натрия была назначена гипокситерапия. Каждые 3 месяца всем больным производилась коррекция дозы препарата левотироксина натрия.

По истечении 12 месячного срока под наблюдением осталось 109 пациентов, из них 51 женщина была из основной группы I, а 58 – из основной группы II. Всем им были выполнены комплексные исследования. В сыворотке периферической крови, отобранной утром натощак, определяли содержание FT3, FT4, ТТГ, анти-ТПО, анти-ТГ, общих иммуноглобулинов М, А, G, а также цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, RANKL, OPG. Группу сравнения составили 63 условно здоровые женщины аналогичного возраста.

Для всех вышеуказанных показателей, а также для суточной дозировки левотироксина натрия перед началом курса лечения и по окончании его рассчитывались значения медианы и первого-третьего квартилей (Q1-Q3). Сравнение результатов обследования женщин с АИТ и гипотиреозом до и после прохождения описанного выше 12 месячного курса лечения с показателями женщин контрольной группы проводили с помощью рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерия Данна.

Сравнение двух связанных выборок (до лечения и через 12 месяцев терапии) проводили с использованием Т-критерия Вилкоксона.

6.1. Исходные уровни гормонов, аутоантител и цитокинов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом до начала дифференцированного лечения – заместительной гормонотерапии с и без гипокситерпии

В таблице 1 представлены показатели возраста, маркеры функции ЩЖ и аутоиммунного ответа на ее антигены, а также доза левотироксина натрия, используемая в группах женщин с АИТ и гипотиреозом перед 12 месячным курсом заместительной гормонотерапии, в том числе с использованием гипокситерпии. Установлено, что женщины основных групп не имели достоверных отличий по возрасту ($p>0,05$) как при сравнении между собой, так и при сравнении с группой здоровых лиц.

Аналогичным образом, мы не зарегистрировали достоверных различий между тремя указанными группами по показателям сывороточных концентраций FT3, FT4 и ТТГ ($p>0,05$). В то же время, пациенты опытных групп I и II характеризовались по сравнению со здоровыми женщинами одинаково повышенными концентрациями аутоантител к антигенам ЩЖ ($p<0,01$). Хотя между собой основные группы I и II по вышеуказанным аутоиммунным маркерам существенно не отличались ($p>0,05$). Кроме того, пациенты основной группы I принимали препарат левотироксина натрия в дозе, которая соответствовала аналогичному показателю в основной группе II ($p>0,05$).

Возраст, содержание основных маркеров ЩЖ и дозировка левотироксина натрия (Me, Q1-Q3) у женщин с АИТ и гипотиреозом на начало III этапа исследования

Показатели	Здоровые (n=63)	Основная группа I (n=68)	Основная группа II (n=68)
Возраст, лет	39,0 (36,5-42,0)	38,0 (35,0-42,0)	40,0 (36,8-42,0)
FT3, пмоль/л	4,69 (4,20-5,35)	4,68 (4,20-5,48)	4,75 (4,13-5,58)
FT4, пмоль/л	15,10 (13,65-17,10)	15,40 (14,00-16,95)	15,60 (14,68-16,95)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,73 (0,98-2,38)	2,00 (1,05-2,40)	1,70 (1,00-2,13)
Анти-ТПО, Ед/мл	14,8 (10,6-19,4)	219,7 * (179,7-304,4)	225,6 * (186,5-289,4)
Анти-ТГ, МЕ/мл	23,1 (16,4-29,5)	47,4 * (24,1-56,0)	42,1 * (22,1-55,5)
Доза левотироксина натрия, мг/сут	-	50,0 (50,0-62,5)	50,0 (50,0-50,0)

Примечание: здоровые – здоровые женщины; основная группа I – женщины с АИТ и гипотиреозом, которым назначался в течение 12 месяцев только прием левотироксина натрия; основная группа II – женщины с АИТ и гипотиреозом, которым рекомендовали в течение 12 месяцев прием левотироксина натрия и гипокситерапию; * - $p < 0,01$ в сравнении с группой здоровых

Анализ содержания общих иммуноглобулинов в сыворотке периферической крови также не выявил достоверных различий при сравнении показателей женщин основных групп I и II между собой ($p > 0,05$). При этом перед началом 12 месячного курса заместительной гормонотерапии, в том числе с использованием

гипокситерапии, для обеих групп больных с АИТ и гипотиреозом были характерны достоверно повышенные ($p < 0,01$) сывороточные концентрации общих IgG (таблица 6.2).

Таблица 6.2

Содержание общих иммуноглобулинов в сыворотке (Me, Q1-Q3) у женщин с АИТ и гипотиреозом на начало III этапа исследования

Показатели	Здоровые (n=63)	Основная группа I (n=68)	Основная группа II (n=68)
IgG, г/л	12,09 (10,20-13,88)	14,88 * (13,53-16,55)	14,62 * (13,45-16,33)
IgA, г/л	2,06 (1,49-2,67)	1,98 (1,59-2,30)	2,10 (1,61-2,43)
IgM, г/л	1,13 (0,85-1,46)	1,20 (0,89-1,59)	1,25 (0,96-1,53)

Примечание: здоровые – здоровые женщины; основная группа I – женщины с АИТ и гипотиреозом, которым назначался в течение 12 месяцев только прием левотироксина натрия; основная группа II – женщины с АИТ и гипотиреозом, которым рекомендовали в течение 12 месяцев прием левотироксина натрия и гипокситерапию; * - $p < 0,01$ в сравнении с группой здоровых

Сравнение показателей сывороточной концентрации отдельных про- и противовоспалительных цитокинов, а также значений индекса OPG/RANKL у женщин с аутоиммунным поражением ЩЖ и снижением ее функции также продемонстрировало тождественность ($p > 0,05$) основных групп I и II по всем исследуемым маркерам перед началом 12 месячного курса терапии (таблица 6.3). При этом пациенты с АИТ и гипотиреозом характеризовались статистически достоверным ($p < 0,01$) повышением в сыворотке периферической крови содержаний провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6. Причем, степень увеличения продукции вышеуказанных цитокинов была равнозначной в двух основных группах пациентов.

Содержание отдельных цитокинов в сыворотке (Me, Q1-Q3) у женщин с АИТ и гипотиреозом на начало III этапа исследования

Показатели	Здоровые (n=63)	Основная группа I (n=68)	Основная группа II (n=68)
ФНО- α , пг/мл	0,0 (0,0-1,1)	0,5 (0,0-0,8)	0,2 (0,0-1,1)
ИЛ-1 β , пг/мл	1,8 (1,2-2,5)	3,6 (2,5-4,1) *	3,2 (2,4-4,1) *
ИЛ-4, пг/мл	2,1 (1,6-3,2)	2,6 (1,8-3,5)	2,6 (1,8-3,3)
ИЛ-6, пг/мл	0,5 (0,1-0,9)	2,4 (0,8-4,5) *	2,6 (1,3-4,2) *
ИЛ-8, пг/мл	5,4 (3,6-9,2)	7,0 (3,9-9,4)	6,5 (4,5-9,2)
ИЛ-10, пг/мл	4,8 (2,9-6,8)	5,4 (3,2-7,2)	5,7 (3,5-7,3)
ИЛ-17A, пг/мл	1,5 (0,8-2,7)	1,9 (0,5-3,0)	2,3 (0,8-3,0)
OPG, пг/мл	78,5 (66,1-87,2)	74,6 (54,5-96,0)	80,5 (65,5-102,5)
RANKL, пг/мл	2,8 (2,2-3,9)	3,3 (2,4-4,7)	3,3 (2,2-5,0)
OPG/RANKL	25,1 (17,7-38,5)	24,2 (14,3-35,1)	23,4 (15,3-34,9)

Примечание: здоровые – здоровые женщины; основная группа I – женщины с АИТ и гипотиреозом, которым назначался в течение 12 месяцев только прием левотироксина натрия; основная группа II – женщины с АИТ и гипотиреозом, которым рекомендовали в течение 12 месяцев прием левотироксина натрия и гипокситерапию; * - $p < 0,01$ в сравнении с группой здоровых

6.2. Динамика уровней гормонов, аутоантител и цитокинов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом при использовании метода гипокситерапии

Обследование женщин с АИТ и гипотиреозом после 12 месячного курса терапии показало (таблица 6.4), что содержание в сыворотке гормонов ЩЖ – FT3 и FT4 осталось на прежнем уровне и не отличалось от аналогичных показателей условно здоровых женщин ($p>0,05$). Причем, уровни гормонов щитовидной железы не зависели от того, применялись ли у больных в дополнение к приему левотироксина натрия сеансы гипокситерапии. Не претерпевала существенных изменений и концентрация анти-ТГ, оставаясь достоверно ($p<0,01$) повышенной как в основной группе I, так и в основной группе II.

Таблица 6.4

Основные маркеры ЩЖ (Me, Q1-Q3) у женщин с АИТ и гипотиреозом после 12 месячного курса препаратом левотироксина натрия и гипокситерапии

Показатели	Здоровые (n=63)	Основная группа I (n=51)	Основная группа II (n=58)
FT3, пмоль/л	4,69 (4,20-5,35)	4,72 (3,86-5,74)	4,57 (3,75-5,44)
FT4, пмоль/л	15,10 (13,65-17,10)	15,60 (14,40-17,45)	15,70 (14,10-17,88)
Анти-ТГ, МЕ/мл	23,1 (16,4-29,5)	48,6 * (32,9-61,8)	43,0 * (30,7-51,1)

Примечание: здоровые – здоровые женщины; основная группа I – женщины с АИТ и гипотиреозом, терапия которых в течение 12 месяцев включала только прием левотироксина натрия; основная группа II – женщины с АИТ и гипотиреозом, терапия которых в течение 12 месяцев включала прием левотироксина натрия и гипокситерапию; * - $p<0,01$ в сравнении с группой здоровых.

Уровень ТТГ в сыворотке также оставался без изменений (рисунок 6.1). Концентрация его в группе женщин с АИТ и гипотиреозом, принимавших в течение 12 месяцев только заместительную гормональную терапию, составила 1,99 (1,41-2,32) мкМЕ/мл, а в сочетании с гипокситерапией – 1,79 (1,18-2,23) мкМЕ/мл ($p>0,05$). В обоих случаях зарегистрированные значения не отличались от показателя здоровых, который составил 1,73 (0,98-2,38) мкМЕ/мл ($p>0,05$).

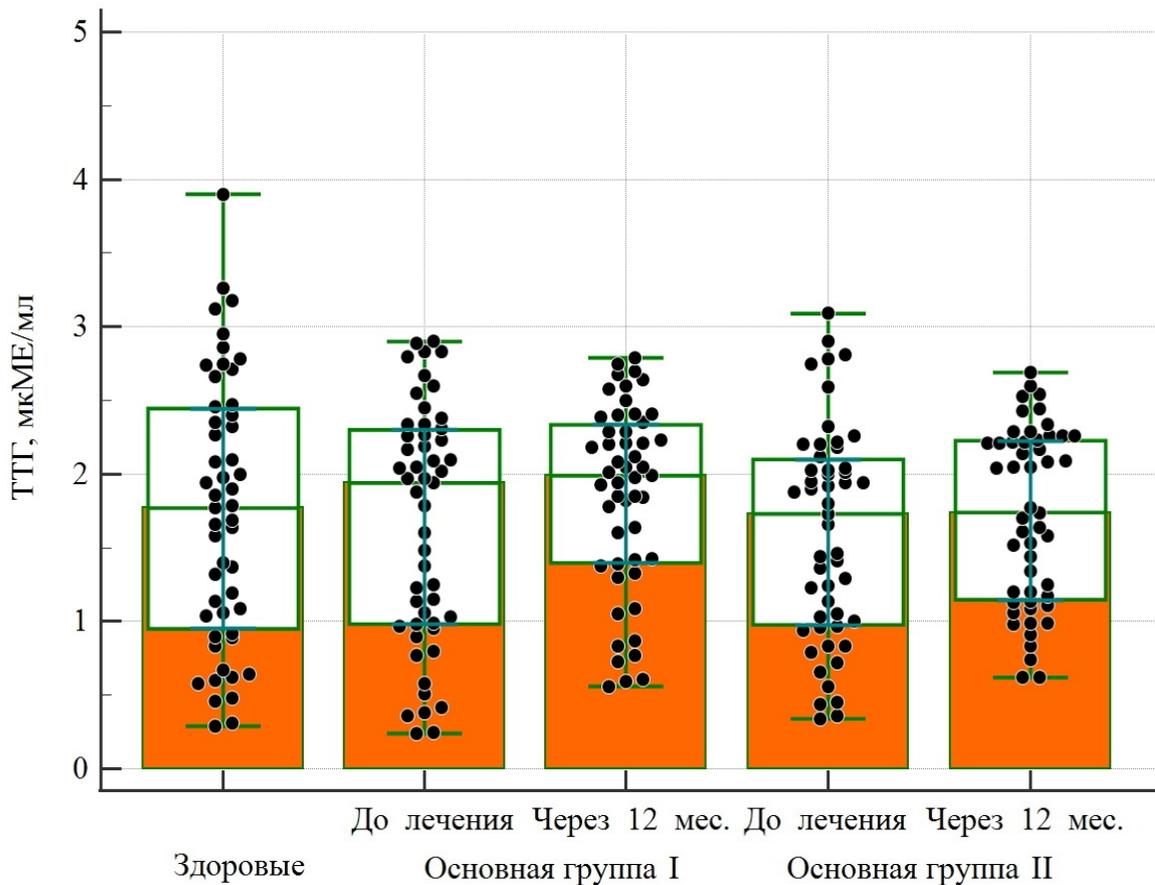


Рисунок 6.1. Динамика концентраций ТТГ в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом при использовании гипокситерапии.

Примечание: здоровые – здоровые женщины (n=63); основная группа I – женщины с АИТ и гипотиреозом, терапия которых в течение 12 месяцев включала только прием левотироксина натрия (до лечения n=68, после лечения n=51); основная группа II – женщины с АИТ и гипотиреозом, терапия которых в течение 12 месяцев наряду с левотироксином натрия получали гипокситерапию (до лечения n=68, после лечения n=58).

Несмотря на отсутствие достоверной динамики концентраций ТТГ, мы выявили существенное увеличение потребности в препарате левотироксина натрия в группе женщин, получавших только заместительную гормонотерапию (рисунок 6.2). В основной группе II доза препарата оставалась на том же уровне, что и до лечения ($p > 0,05$), составив 50,0 (50,0-50,0) мг/сут. В основной же группе I количество принимаемого в течение года препарата нарастало от 50,0 (50,0-62,5) мг/сут до 50,0 (50,0-75,0) мг/сут ($p < 0,001$). В итоге к концу наблюдения пациенты основной группы I получали препарат левотироксина натрия в большей дозе, чем больные основной группы II ($p = 0,004$), хотя до начала дифференцированного лечения различий между двумя основными группами по дозе препарата обнаружено не было.

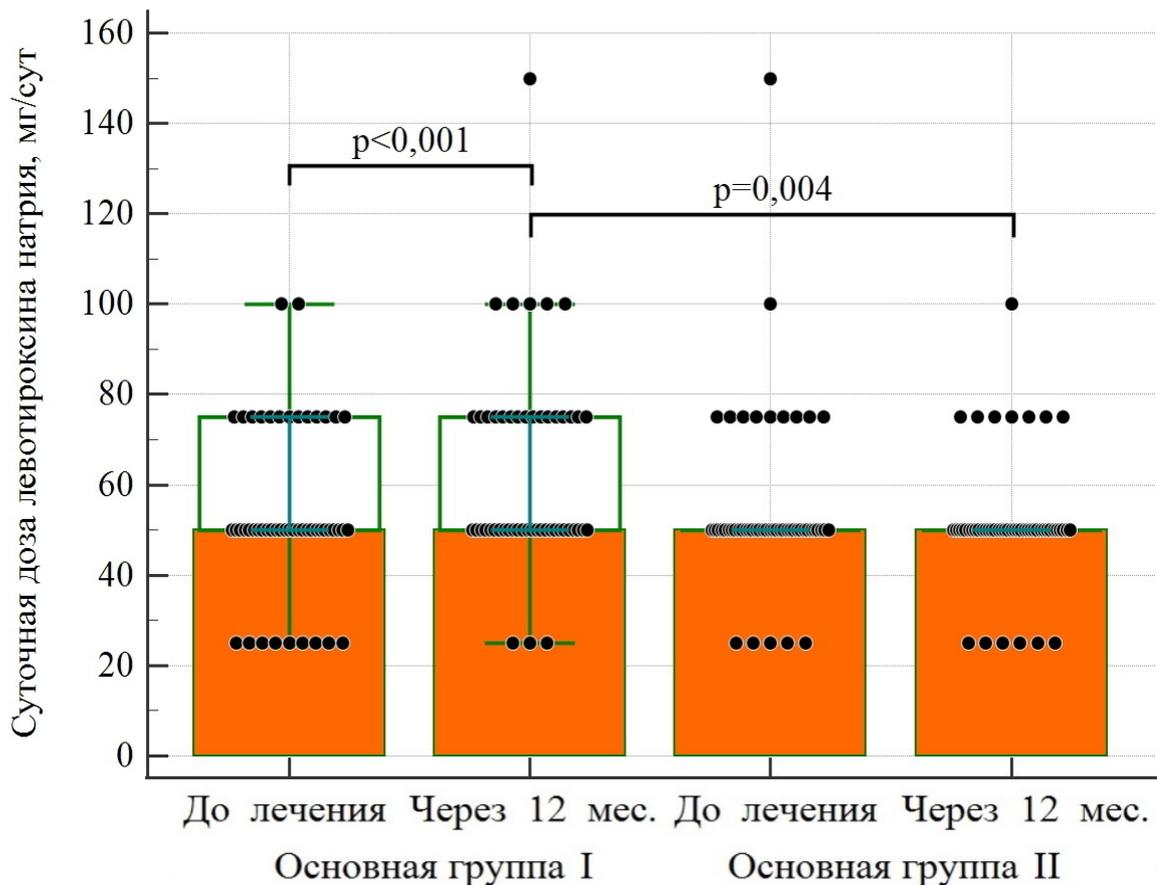


Рисунок 6.2. Динамика суточной дозы препарата левотироксина натрия для женщин с АИТ и гипотиреозом при использовании гипокситерапии.

Примечание: см. рисунок 6.1.

Мы также зарегистрировали изменения сывороточного содержания анти-ТПО (рисунок 6.3). Исходно повышенные ($p < 0,01$) в обеих основных группах концентрации аутоантител и после 12 месячного лечения оставалась на уровне, существенно превышающем показатель здоровых лиц ($p < 0,01$). Вместе с этим, следует отметить, что изолированный прием только препарата левотироксина натрия сопровождался дальнейшим ростом сывороточного содержания анти-ТПО (от 219,7 (179,7-304,4) Ед/мл до значений 283,0 (244,8-357,0) Ед/мл; $p < 0,001$). В группе же больных, которые дополнительно к гормонозаместительной терапии получали сеансы ИГТ, изменений уровней анти-ТПО установлено не было (до лечения 225,6 (186,5-289,4) Ед/мл, после – 215,2 (143,9-307,2) Ед/мл; $p = 0,091$). Поэтому к концу наблюдения пациенты основной группы I имели более высокие значения анти-ТПО, чем больные, составившие основную группу II (283,0 (244,8-357,0) Ед/мл против 215,2 (143,9-307,2) Ед/мл; $p < 0,05$).

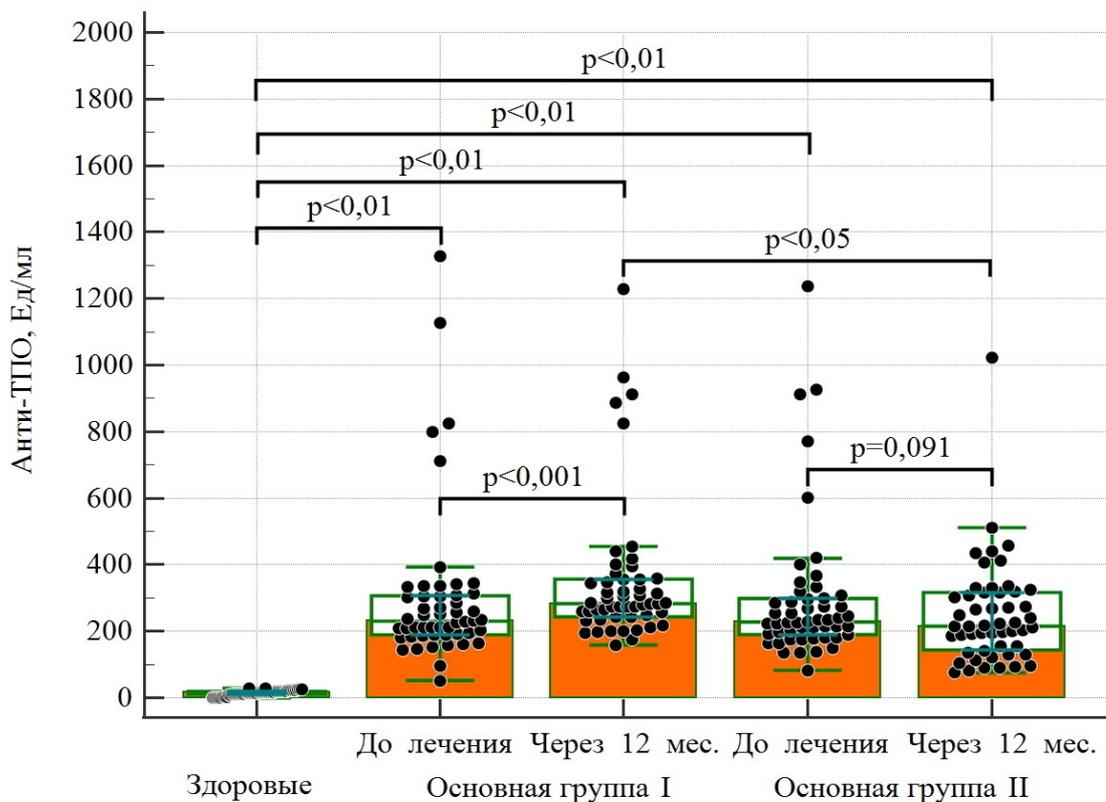


Рисунок 6.3. Динамика концентраций анти-ТПО в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом при использовании гипокситерапии.

Примечание: см. рисунок 6.1.

Исходно повышенная ($p < 0,01$) в обеих опытных группах концентрация общего IgG в сыворотке периферической крови женщин с аутоиммунным поражением ЩЖ и снижением ее функции по истечении 12 месяцев терапии (рисунок 6.4) продолжала достоверно превышать аналогичные показатели, зарегистрированные в группе условно здоровых женщин ($p < 0,01$). При этом показатели, полученные при обследовании лиц основных групп I и II достоверно не различались между собой ($p > 0,05$), составив 14,78 (13,73-15,76) г/л и 14,47 (13,32-15,54) г/л соответственно.

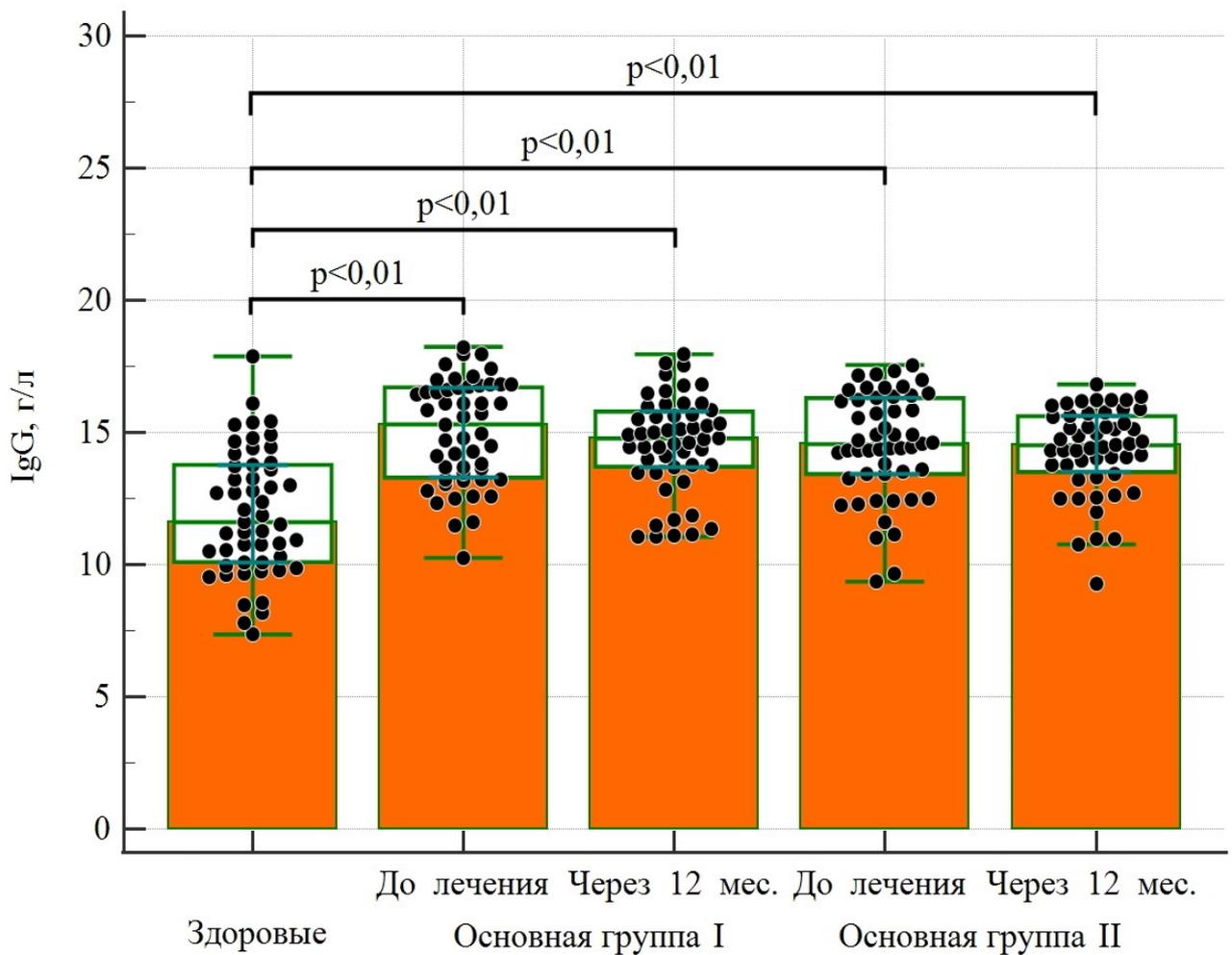


Рисунок 6.4. Динамика концентраций общего IgG в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом при использовании гипокситерапии.

Примечание: см. рисунок 6.1.

Концентрация общих IgA и IgM в сыворотке женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом за 12 месяцев терапии не претерпела существенных изменений (таблица 6.5) и оставалась на уровне показателей условно здоровых лиц ($p>0,05$).

Таблица 6.5

Содержание общих иммуноглобулинов А и М в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у женщин с АИТ и гипотиреозом после 12 месячного курса препаратом левотироксина натрия и гипокситерапии

Показатели	Здоровые (n=63)	Основная группа I (n=51)	Основная группа II (n=58)
IgA, г/л	2,06 (1,49-2,67)	1,96 (1,54-2,42)	1,96 (1,67-2,33)
IgM, г/л	1,13 (0,85-1,46)	1,20 (0,94-1,42)	1,24 (0,92-1,48)

Примечание: смотри таблицу 6.4.

Как изолированная заместительная гормонотерапия, так и сочетание ее с гипокситерапией у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом не привели к достоверным изменениям сывороточной концентрации ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, OPG, RANKL и величины соотношения OPG/RANKL (таблица 6.6). Содержание указанных маркеров, не отличавшееся ($p>0,05$) от аналогичных показателей, зарегистрированных в группе условно здоровых женщин перед началом терапии, продолжало оставаться на уровне, характерном для женщин без аутоиммунного поражения щитовидной железы ($p>0,05$), и по истечении 12 месяцев терапии. При этом показатели, зарегистрированные в двух вышеописанных опытных группах, также достоверно не различались между собой ($p>0,05$).

Содержание отдельных цитокинов в сыворотке (Me, Q1-Q3) у женщин с АИТ и гипотиреозом после 12 месячного курса препаратом левотироксина натрия и гипокситерапии

Показатели	Здоровые (n=63)	Основная группа I (n=51)	Основная группа II (n=58)
ФНО- α , пг/мл	0,0 (0,0-1,1)	0,4 (0,0-0,8)	0,4 (0,0-0,9)
ИЛ-4, пг/мл	2,1 (1,6-3,2)	2,1 (1,5-2,9)	2,4 (1,4-3,0)
ИЛ-8, пг/мл	5,4 (3,6-9,2)	6,8 (5,2-8,6)	6,7 (5,1-8,9)
ИЛ-10, пг/мл	4,8 (2,9-6,8)	4,6 (3,9-6,6)	5,3 (3,3-6,6)
ИЛ-17A, пг/мл	1,5 (0,8-2,7)	1,9 (1,0-2,5)	1,9 (1,3-2,3)
OPG, пг/мл	78,5 (66,1-87,2)	77,5 (64,8-84,0)	81,3 (71,0-90,5)
RANKL, пг/мл	2,8 (2,2-3,9)	3,2 (2,8-3,7)	3,2 (2,8-3,9)
OPG/RANKL	25,1 (17,7-38,5)	23,5 (19,2-30,7)	24,2 (22,0-29,1)

Примечание: смотри таблицу 6.4.

В то же время, заместительная гормонотерапия, как самостоятельно, так и в сочетании с гипокситерапией, привела к достоверному ($p < 0,001$) снижению исходно высокой ($p < 0,01$) концентрации ИЛ-1 β (рисунок 6.5). Значения содержания указанного цитокина, зарегистрированные через 12 месяцев лечения в основных группах I и II составили 1,8 (1,5-2,3) пг/мл и 1,8 (1,2-2,1) пг/мл, достоверно не отличаясь ($p > 0,05$) друг от друга и от показателя условно здоровых женщин.

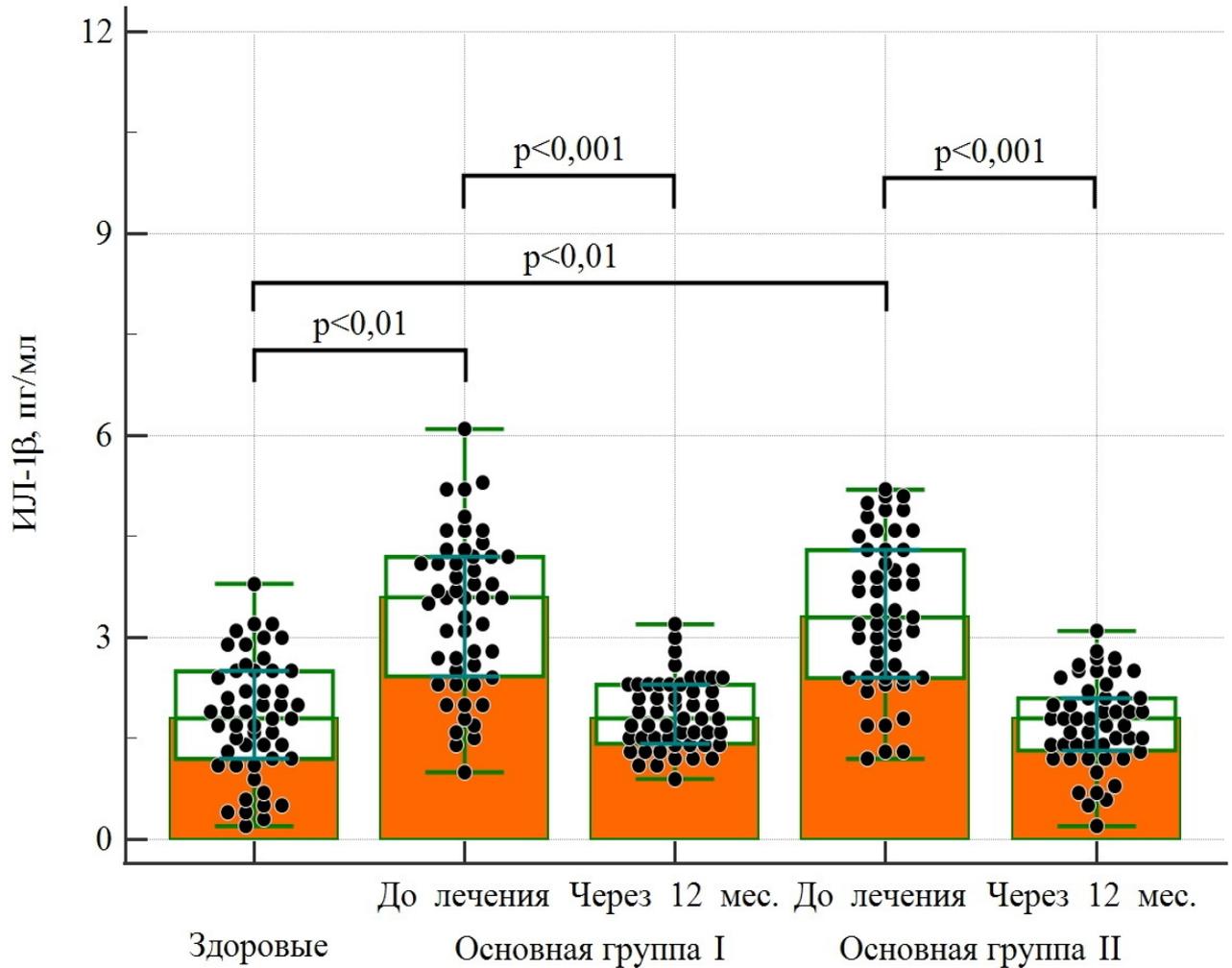


Рисунок 6.5. Динамика концентраций ИЛ-1β в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом при использовании гипокситерапии.

Примечание: см. рисунок 6.1.

Следует отметить, что включение в лечение женщин с АИТ и гипотиреозом курса гипокситерапии привело к достоверному ($p < 0,001$) снижению исходно повышенной ($p < 0,01$) концентрации ИЛ-6 до показателя условно здоровых женщин, чего не наблюдалось в группе лиц с аутоиммунным поражением ЩЖ, изолированно принимавших левотироксин натрия (рисунок 6.6). Необходимо отметить, что по окончании курса терапии в основной группе I уровень данного цитокина, составив 2,3 (1,3-4,0) пг/мл, продолжал достоверно ($p < 0,01$) превышать показатели как здоровых лиц, так и лиц основной группы II (0,3 (0,0-0,6) пг/мл).

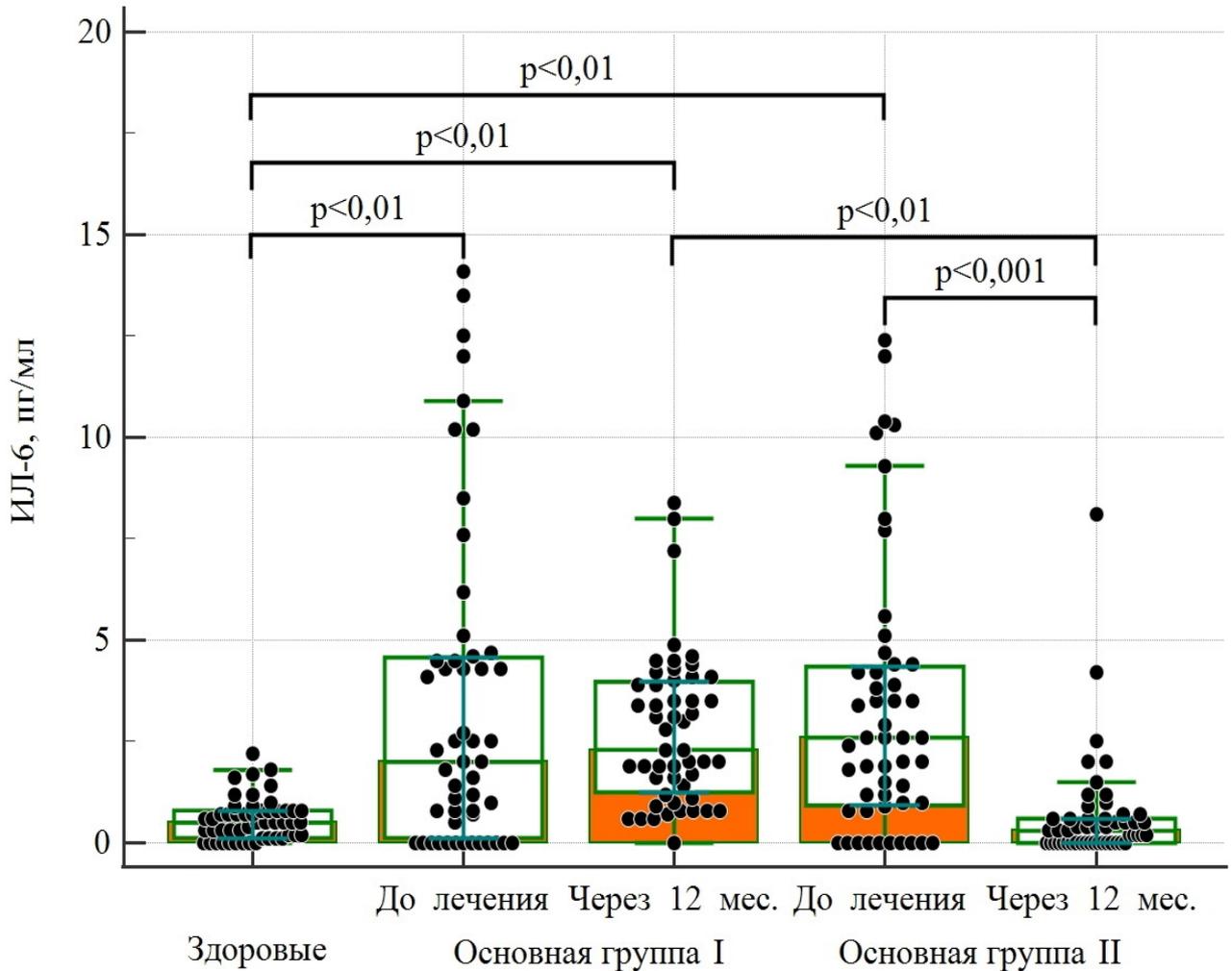


Рисунок 6.6. Динамика концентраций ИЛ-6 в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом при использовании гипокситерапии.

Примечание: см. рисунок 6.1.

Таким образом, при распределении женщин с АИТ и гипотиреозом по основным группам I и II перед началом 12 месячного курса терапии не сопровождалось наличием достоверных различий ($p > 0,05$) по возрасту, показателям сывороточной концентрации гормонов ЩЖ, ТТГ, аутоантител, общих иммуноглобулинов и цитокинов. Суточная дозировка левотироксина натрия, подобранная для женщин основной группы I, также не отличалось от аналогичных показателей суточной дозировки препарата в основной группе II ($p > 0,05$).

В результате 12 месячного приема левотироксина натрия, независимо от использования гипокситерапии, остаются без изменений ($p > 0,05$) сывороточные концентрации гормонов ЩЖ (FT3 и FT4), ТТГ, а также исходно повышенные уровни анти-ТТГ. При этом обнаруживается существенное ($p < 0,001$) увеличение потребности в левотироксине натрия в группе женщин, получавших только заместительную гормонотерапию. В результате этого значения суточной дозировки препарата в данной категории обследуемых превысил ($p = 0,004$) аналогичный показатель женщин с АИТ и гипотиреозом, лечение которых включало гипокситерапию. Изначально повышенная в обеих опытных группах ($p < 0,01$) концентрация анти-ТПО остается на уровне, существенно превышающем показатель здоровых лиц ($p < 0,01$). В то же время изолированный прием левотироксина натрия сопровождается дальнейшим ростом ($p < 0,001$) содержания аутоантител, превысив ($p < 0,05$) аналогичный показатель женщин, получавших гипокситерапию. Причем, использование гипокситерапии обусловило у пациентов тенденцию ($p = 0,091$) к снижению концентраций анти-ТПО.

На фоне отсутствия изменений содержания общих IgA и IgM остается после лечения на высоком ($p < 0,01$) уровне исходно повышенная в группах женщин с АИТ и гипотиреозом концентрация общего IgG в сыворотке крови.

Как изолированная заместительная гормонотерапия, так и сочетание ее с гипокситерапией в группах у женщин с АИТ и гипотиреозом не приводят к достоверным изменениям сывороточной концентрации ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, OPG, RANKL и величины соотношения OPG/RANKL. В результате этого содержание указанных маркеров в обеих группах не отличается от показателей здоровых лиц перед началом и по окончании терапии, и не различается между собой ($p > 0,05$). В то же время, заместительная гормонотерапия, как самостоятельно, так и в сочетании с гипокситерапией, приводит к достоверному ($p < 0,001$) снижению исходно высокой ($p < 0,01$) концентрации ИЛ-1 β , в результате чего содержание его достоверно не отличалось ($p > 0,05$) друг от друга и от показателя условно здоровых женщин.

В то же время, включение в курс лечения женщин с АИТ и гипотиреозом сеансов гипокситерапии приводит к достоверному ($p < 0,001$) снижению исходно повышенной ($p < 0,01$) концентрации ИЛ-6 до показателя условно здоровых женщин ($p > 0,05$). В группе же лиц с аутоиммунным поражением ЩЖ, изолированно принимавших левотироксин натрия, этого не наблюдается. Пациенты, не принимавшие сеансы гипокситерапии, по прошествии 12 месяцев характеризуются достоверно ($p < 0,01$) повышенными уровнями данного цитокина в сравнении как со здоровыми лицами, так и женщинами, использовавшими гипокситерапию.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск эффективных мероприятий по лечению аутоиммунного тиреоидита является актуальной задачей современной медицины. Это связано с широкой распространенностью АИТ, достигающей, по данным отдельных авторов, 20% населения, а также частым возникновением первичного гипотиреоза, как исхода заболевания. В свою очередь, гипотиреоз обуславливает нарушение функционирования всех систем организма человека. При этом зачастую симптомы заболевания не обладают специфичностью, что нередко обуславливает его запоздалую диагностику.

Следует отметить, что в патогенезе заболевания ключевую роль играет иммунная система, и в первую очередь ее клеточное звено. При этом на сегодняшний день отсутствуют какие-либо терапевтические методы влияния на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ с доказанной эффективностью [15]. Целью традиционного лечения АИТ является только устранение гипотиреоза, что достигается заместительной гормональной терапией синтетическим аналогом тироксина [189].

Следует отметить, что нормализация гормонального фона с помощью заместительной терапии даже в сочетании с коррекцией иммунных, неврологических и других нарушений при АИТ с гипотиреозом не всегда приводит к полной нормализации состояния пациентов. Это обуславливает объективную необходимость поиска и внедрения новых, дополняющих методик для терапии АИТ и гипотиреоза.

При этом в лечении широкого спектра заболеваний, в том числе эндокринной патологии, хорошо зарекомендовала себя интервальная гипоксическая тренировка, которая представляет собой лечение кислородной недостаточностью [9–11].

В то же время, эффективность использования гипокситерапии при заболеваниях ЩЖ, в частности при АИТ с гипотиреозом представлена немногочисленными работами единичных авторов, что диктует необходимость

дальнейшего изучения данной проблемы. В частности, отсутствуют данные о динамике содержания про- и противовоспалительных цитокинов на фоне лечения АИТ с гипотиреозом с использованием ИГТ.

В нашей работе была изучена распространенность АИТ у женщин в Донецком регионе, оценены показатели щитовидной железы – FT3, FT4, ТТГ, анти-ТПО и анти-ТГ, изменения иммунных факторов – ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, OPG, RANKL, иммуноглобулины классов IgG, IgA, IgM, в том числе в динамике лечения больных как по стандартным схемам, так и с использованием гипокситерапии.

Установлено нарастание с возрастом частоты встречаемости АИТ, гипотиреоза и положительных уровней анти-ТПО среди женщин Донецкого региона. Выявленные нами данные о частоте аутоиммунного заболевания ЩЖ согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о поражении АИТ от 4,8 до 11,0% взрослого населения [12, 317]. Рост удельного веса АИТ с возрастом также находит подтверждение в других работах [88, 190, 204].

Достаточно высокая частота регистрации положительных тестов на анти-ТПО, выявленная нами в старших возрастных группах, сочетается с аналогичными результатами ряда исследований последних лет. Так, обследование более 13 тыс. взрослых лиц, проживающих в Бразилии, позволило установить наличие диагностических уровней указанных аутоантител у 12% обследованных [226], причем частота регистрации повышенных значений анти-ТПО увеличивалась, как и в нашем исследовании, у женщин с возрастом. Регистрация положительного теста анти-ТПО в общей популяции жителей Тегерана составила 11,9%, 14,9% и 13,6% в молодом, среднем и пожилом возрасте соответственно [297] и была достоверно выше у женщин. Исследование 78470 взрослых лиц, проведенное в Китае после 20 лет всеобщего йодирования соли, показало, что диагностические уровни анти-ТПО выявляются в 10,19% случаев [46]. Распространенность вышеуказанного аутоиммунного маркера среди населения США составляет 39,1%, чаще выявляется среди женщин и увеличивается с

возрастом от 34,1% для лиц 12–19 лет до 40,4% среди населения старше 65 лет [181].

По результатам различных исследований, распространенность гипотиреоза варьирует от 0,1 до 12,5% [53, 275]. Полученные нами данные в большинстве случаев совпадают с выводами других авторов. Результаты исследования, проведенного в Польше, свидетельствуют о частоте впервые выявленного гипотиреоза среди населения на уровне 7,7% [317]. В результате метаанализа, проведенного Mendes D. и соавт. [230], авторы пришли к выводу, что распространенность недиагностированного гипотиреоза составляет 4,7%, причем на долю субклинической его формы приходится 4,11%. Более высокую распространенность гипотиреоза – 10,1% установили китайские исследователи при обследовании 10071 взрослого населения [231]. Авторы указывают, что на манифестный гипотиреоз приходится 1,5%, а на субклинический – 8,7%. Индийские исследователи, оценив распространенность заболеваний ЩЖ среди 8179 жителей, установили, что манифестный первичный гипотиреоз встречается в 3,97% случаев с незначительным преобладанием среди лиц женского пола, в то время как субклинический гипотиреоз имеет место у 7,15% обследованных с достоверным превалированием в женской выборке [229]. При этом авторы отмечают достоверный рост распространенности как манифестного, так и субклинического гипотиреоза с возрастом. Среди населения США распространенность явного гипотиреоза в целом составляет 2,4% с более высоким удельным весом среди женщин [181].

Проведенное нами обследование женщин с АИТ показало снижение сывороточного содержания гормонов ЩЖ – FT3 и FT4, а также повышение концентрации тиреотропного гормона. Указанные особенности гормонального профиля являются характерными признаками гипотиреоза, возникшего в результате наличия АИТ. Прогрессирование аутоиммунного процесса и усиление лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ, деструкция ее фолликулярного эпителия закономерно сопровождается снижением синтеза тиреоидных гормонов. А далее,

по принципу отрицательной обратной связи, гипоталамо-гипофизарная система обеспечивает интенсивный синтез ТТГ в кровотоке.

Зарегистрированное нами повышение сывороточных уровней аутоантител является результатом клеточной аутоиммунной агрессии против ткани ЩЖ. Как анти-ТПО, так и анти-ТГ относятся к поликлональным антителам и предположительно нарабатываются как вторичная реакция на разрушение тироцитов, способствуя развитию и хронизации АИТ [120, 128].

Зарегистрированное нами в группе женщин с аутоиммунным поражением ЩЖ увеличение уровня общего IgG согласуется с работами, указывающими на высокие его значения при АИТ [260]. При этом авторы указывают на корреляцию содержания общего IgG с уровнем анти-ТПО и анти-ТГ и объясняют это преобладанием среди антитироидных антител молекул класса IgG. Причем, анти-ТПО могут относиться к любому субклассу IgG. Хотя некоторые исследования показали, что вышеуказанные ауто-антитела в большей степени формируются за счет IgG1 (70%) и IgG4 (66,1%) и реже имеют другие субклассы IgG – IgG2 (35,1%) и IgG3 (19,6%) [128]. В свою очередь, анти-ТГ антитела представлены в основном IgG1, IgG2 и IgG4, с преобладанием G2 класса. Данные о содержании в сыворотке общего IgA при АИТ достаточно скудны и противоречивы. Приводятся единичные сведения как о нормальной их концентрации при вышеуказанном заболевании, так и случаях дефицита, либо гиперпродукции IgA. Выявленная нами тенденция к повышению общего IgM при АИТ была отмечена и другими авторами [210]. С другой стороны, наши данные не согласуются с отдельными работами, не обнаружившими изменения концентраций IgM в сыворотке крови у больных АИТ, либо описывающими частные случаи его дефицита.

Мы не выявили значимых изменений при АИТ уровня ключевого провоспалительного цитокина TNF α . Следует отметить, что данные о содержании его при данной патологии достаточно противоречивы. Так, выводы об отсутствии изменений уровня TNF α делают Botelho I.M.B. и соавт. [323] и Gerenova J. и соавт. [134]. С другой стороны, на достоверное повышение содержания данного

цитокина при АИТ указывают исследования Здор В.В. [17] и Tayde P.S. и соавт. [152].

Аналогичная картина наблюдается и с уровнем IL-4. Обнаруженное нами отсутствие изменений его концентрации при АИТ находит отражение в работах He J. и соавт. [86] и Botelho I.M.V. и соавт. [323]. В то же время другие авторы приводят данные о достоверном его повышении [17, 152].

Установленное нами повышение секреции IL-1 β согласуется с результатами отдельных исследований, в которых зарегистрирована избыточная продукция вышеуказанного провоспалительного цитокина при АИТ. В частности, Здор В.В. [17] при обследовании 102 пациентов с АИТ и различной степенью тяжести гипотиреоза обнаружил более чем двукратное нарастание продукции IL-1 β .

Повышение содержания IL-6, установленное нами, находит отражение в работах Здор В.В. [17], Tayde P.S. и соавт. [152] и ряде более ранних исследований. В то же время, отдельные исследователи, напротив, указывают на снижение концентраций этого цитокина при АИТ с гипотиреозом в сравнении со здоровыми лицами, или больными АИТ на фоне эутиреоза [235]. Наконец, в единичных работах приводятся данные об отсутствии изменений уровня IL-6 у пациентов с аутоиммунным поражением ЩЖ [86].

Нами не было обнаружено достоверного изменения уровня провоспалительного IL-8 при АИТ. Это не согласуется с данными Здор В.В. [17], указывающими на достоверное повышение значений вышеуказанного цитокина.

Полученные нами данные об увеличенной секреции противовоспалительного цитокина IL-10 согласуются с отдельными исследованиями, установившими избыточную продукцию указанного цитокина у больных АИТ и гипотиреозом разной степени тяжести как компенсаторную реакцию в ответ на воспалительный процесс [17]. В то же время, Gerenova J. et al. [134] приводят данные об отсутствии достоверных изменений уровня IL-10 у пациентов с АИТ и гипотиреозом. Исследование, проведенное недавно в Китае, напротив, выявило достоверное снижение концентраций данного маркера при АИТ [86]. Следует отметить, что IL-10, источником которого являются Treg,

выполняет одну из ключевых регулирующих функций в контроле интенсивности иммунного ответа при аутоиммунной патологии, в частности при АИТ, обладая иммуносупрессивным эффектом и ингибируя клеточно-опосредованное повреждение клеток ЩЖ [265].

Сведения о продукции IL-17 при АИТ достаточно противоречивы. Так, одни авторы делают вывод о повышении его при заболевании ЩЖ [17]. В других же работах указывается на отсутствие разницы в содержании IL-17 при сравнении со здоровыми лицами [82, 323].

Выявленные нами изменения уровней RANKL и соотношения OPG/RANKL согласуются с выводами немногочисленных работ, указывающими на то, что АИТ сопровождается нарушениями в системе RANK/RANKL/OPG, особенно на фоне гипотиреоза. Причем, изменения в вышеуказанной цитокиновой системе при развившемся гипотиреозе могут способствовать потере костной массы и развитию остеопороза [325, 312]. Это подтверждается и исследованиями, доказавшими, что наличие антител к тиреоидной пероксидазе может быть маркером повышенного риска остеопоротических переломов [292, 305].

Обнаруженная нами связь провоспалительных цитокинов с выраженностью гипотиреоза можно объяснить тем, что интенсивный аутоиммунный процесс в ЩЖ, сопровождающийся воспалением и повышенным синтезом цитокинов, характеризуется гибелью тироцитов, снижением секреции гормонов ЩЖ и повышенной – ТТГ. Так, в работе Здор В.В. [17] указывается на рост концентраций ИЛ-1 β и ИЛ-6 пропорционально увеличению степени тяжести клинико-лабораторных проявлений гипотиреоза. В то же время, авторы исследования, в отличие от нас, зарегистрировали отрицательную корреляцию уровней ТТГ и ИЛ-8 до начала заместительной терапии. Выявленная нами положительная корреляция уровня аутоантител с концентрацией ИЛ-1 β может быть объяснена тем, что продукция антитиреоидных антител потенцируется гибелью клеток ЩЖ [120], а степень разрушения тиреоцитов зависит от активности клеточного иммунного ответа и интенсивности выработки иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов.

Корреляция уровней IgG с содержанием ИЛ-10 также согласуется с данными отдельных авторов, указывающих на избыточную продукцию этих иммунных факторов при АИТ [17]. По-видимому, повышенная выработка как IgG к тироцитам, так и цитокинов зависит от степени интенсивности аутоиммунного процесса.

На следующем этапе исследования мы оценивали влияние заместительной гормонотерапии женщин с АИТ и гипотиреозом на содержание исследуемых маркеров. Как известно, доза левотироксина зависит от множества факторов, в том числе и тяжести гипотиреоза [200]. Задачей индивидуального подбора дозы препарата, которая составляла у обследуемых от 25 до 150 мг в сутки внутрь, являлось обеспечение у всех обследованных лиц целевых уровней ТТГ в пределах от 0,23 до 3,40 мкМЕ/мл [45, 201, 281, 315].

В результате 6 месяцев заместительной гормонотерапии была достигнута нормализация уровней гормонов, характеризующих функцию ЩЖ. Как известно, обоснование терапевтического использования левотироксина при лечении гипотиреоза заключается в периферическом превращении экзогенно вводимого прогормона FT4 в его активный метаболит FT3 с помощью дейодиназ D1 и D2. В свою очередь, дейодиназа D3 участвует в клиренсе сывороточных FT4 и FT3 [45]. При этом на превращение в FT3 уходит около 50% FT4 [113]. Индивидуально подобранная дозировка препарата у обследуемых женщин с АИТ обеспечила подъем сывороточных уровней FT3 и FT4 до нормальных цифр и, как следствие, снижение ТТГ до референсных значений.

Мы обнаружили нарастание уровня анти-ТПО в процессе наблюдения за пациентами с АИТ и гипотиреозом. Следует подчеркнуть, что в исследование отбирались пациенты с впервые выявленным АИТ, что предполагает наличие у них относительно раннего периода заболевания ЩЖ. По всей вероятности, обследование женщин именно в начальную фазу заболевания и позволило нам выявить процесс нарастания титра антител к тироидным антигенам. Однако следует указать, что есть исследования, в которых не было обнаружено изменений уровней антител к ТПО в процессе заместительной терапии [288] или даже была установлена динамика снижения уровня вышеуказанных аутоантител

на фоне терапии левотироксином [192]. При этом необходимо учитывать, что в данных работах информации о длительности заболевания не приводилось.

Учитывая, что заместительная терапия существенно не влияет на аутоиммунный процесс, предпосылок на снижение как общего IgG, так и анти tireоидных антител нет. Напротив, для АИТ характерно хроническое прогрессирующее течение. Поэтому аутоиммунная агрессия против тиреоцитов продолжается и может нарастать. Это нашло отражение в обнаруженном нами приросте уровня анти-ТПО при повторном обследовании женщин с АИТ спустя 6 месяцев лечения. Следует подчеркнуть, что результаты отдельных исследований свидетельствуют об отсутствии изменений уровней вышеуказанных аутоантител в динамике терапии пациентов с АИТ левотироксином натрия [288].

Что касается изменений цитокинового статуса в динамике заместительной гормонотерапии, то отдельные авторы указывают на положительный эффект от приема левотироксина, заключающийся в снижении уровня TNF- α [17, 152, 160]. Однако необходимо учесть то, что в указанных работах пациенты с АИТ имели исходно повышенные уровни TNF- α , в то время как в нашем исследовании аналогичный показатель был в пределах нормы, что согласуется с данными Botelho I.M.V. и соавт. [323]. Эти же авторы указывают на снижение исходно повышенных уровней IL-1 β и IL-6. При этом уровень IL-6 после заместительной терапии все равно оставался повышенным.

Мы не установили каких-либо изменений содержания IL-4 и IL-8 в динамике лечения. Это не согласуется с данными Здор В.В. [17], описывающим снижение исходно повышенных уровней данных цитокинов через 6 месяцев заместительной терапии. Отметим, что в нашей работе женщины с АИТ изначально характеризовались нормальным содержанием данных маркеров.

Отсутствие существенных изменений в продукции у женщин с АИТ цитокинов IL-10 и IL-17A, показанное в нашем исследовании как до, так и после лечения, не согласуется с данными Marchiotti R.C. и соавт., обнаружившими достоверное повышение уровня IL-10 в динамике заместительной терапии левотироксином [160].

Выявленная нами нормализация исходно повышенного уровня RANKL, так же, как и сниженных значений индекса OPG/RANKL, по-видимому, связана с коррекцией уровня тироксина до нормальных показателей. Результаты отдельных работ указывают на то, что для АИТ с гипотиреозом характерны изменения в системе RANK/RANKL/OPG [312].

Выявленное нами отсутствие нарастания дозировки левотироксина натрия в результате использования гипокситерапии находит отражение в отдельных работах других исследователей. В частности, Radziejowska M. [233] исследовала эффект применения интервальной гипоксии на 25 пациентках, страдающих хроническим лимфоцитарным тиреоидитом и гипотиреозом. Автор установила, что вдыхание гипоксических газовых смесей в интервальном режиме с 12-13% кислорода в сочетании с заместительной гормонотерапией усиливает выработку гормонов ЩЖ, снижает содержание ТТГ в крови, повышает потребление кислорода, увеличивает содержание гемоглобина в крови, способствуя ликвидации анемической гипоксии, повышает работоспособность. В работе приводятся данные, что адаптация к гипоксии в процессе интервальных гипоксических тренировок в комплексной терапии первичной гипофункции щитовидной железы позволила снизить дозу L-тироксина на 30-35%. Аналогичные результаты получила Цыганова Т.Н. и соавт. [31]. Полученный авторами эффект от пониженного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (14-12% O₂) заключался в увеличении сывороточных уровней Т3 и Т4, и снижении уровня ТТГ у больных первичным гипотиреозом разной степени тяжести, большей части из которых стало возможным снизить дозы левотироксина натрия на 25-75 мкг. В более раннем исследовании Абазова З.Х. и соавт. [3] приводит данные о снижении дозы левотироксина натрия у 55% больных АИТ и гипотиреозом в результате гипокситерапии, а также о возможности отказа от заместительной гормонотерапии у 20% пациентов при условии проведения курсов интервальной гипокситерапии 1 раз в 6 мес.

Зарегистрированная нами тенденция к снижению содержания анти-ТПО на фоне гипокситерапии также подтверждается немногочисленными

исследованиями. В частности, в результате курсов интервальной гипоксии на фоне гормонотерапии 105 детей и подростков от 6 до 16 лет с АИТ и гипотиреозом на 52% снизилась сывороточная концентрация анти-ТПО и на 34% – анти-ТГ [1].

Обнаруженный нами эффект применения гипокситерапии в лечении АИТ и гипотиреоза, который заключался в снижение ИЛ-6, по-видимому, в первую очередь связан с противовоспалительным эффектом гипоксии, индуцируемой указанным терапевтическим методом [56]. Это опосредуется стабилизацией NF- κ B, что ведет к снижению степени воспаления, в частности посредством селективной и устойчивой индукции FoxP3, ключевого регулятора транскрипции Treg [71, 156]. А Treg-лимфоциты, как известно, играют одну из основополагающих ролей в патогенезе АИТ. В то же время, отдельные авторы приводят данные о противоположном эффекте гипоксии, который заключается в повышении экспрессии данного цитокина [107, 172].

ВЫВОДЫ

В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – на основании комплексного анализа эндокринных и иммунологических показателей расширены представления как о механизмах развития АИТ и гипотиреоза, так и процессах, происходящих в организме женщин с вышеуказанным заболеванием при приеме левотироксина натрия, патогенетически обосновано использование метода гипокситерапии в комплексном лечении женщин с АИТ и гипотиреозом.

1. При обследовании 238 женщин Донецкого региона в возрасте от 10 до 60 лет распространенность АИТ составила $7,1 \pm 1,7\%$, частота регистрации повышенных уровней ТТГ – $7,6 \pm 1,7\%$, положительных тестов на анти-ТПО – $11,8 \pm 2,1\%$. Частота регистрации АИТ, повышенных уровней ТТГ и анти-ТПО у женщин в возрасте 31-60 лет соответственно в 8,8, в 7,1 и в 9,3 выше, чем в группе женщин 10-30 лет ($p < 0,01$). С возрастом отмечается и динамика нарастания ($p < 0,001$) концентраций ТТГ и анти-ТПО от группы женщин 10-30 лет ($1,80 (1,08-2,35)$ мкМЕ/мл и $9,5 (4,3-12,0)$ Ед/мл соответственно) до возрастной группы 31-60 лет ($2,37 (1,72-2,91)$ мкМЕ/мл и $21,2 (14,9-27,0)$ Ед/мл).

2. Гормональный статус женщин, страдающих АИТ и гипотиреозом, характеризуется закономерно сниженными ($p < 0,001$) уровнями гормонов щитовидной железы (FT3 и FT4), повышенными значениями ТТГ ($p < 0,001$). Для аутоиммунного поражения щитовидной железы у пациентов свойственно увеличение концентраций в сыворотке крови аутоиммунных антител анти-ТПО и анти-ТГ ($p < 0,001$), общего IgG ($p < 0,001$), провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, RANKL и снижение значения индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$).

3. Корреляционным анализом установлены ($p < 0,0001$ – $p < 0,05$) положительные ассоциации значений ТТГ с концентрациями ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 β ; аутоантител анти-ТПО и анти-ТГ с показателями ИЛ-1 β и ТТГ; общих IgA и IgM с продукцией ИЛ-1 β ; общего IgG с содержанием в сыворотке крови ИЛ-10 и анти-ТПО. Обращают внимание обратные корреляции уровней гормонов FT3 и

FT4 с титрами анти-ТПО и анти-ТГ аутоантител, а также с показателями цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 ($p < 0,0001$ – $p < 0,05$).

4. Прием индивидуально подобранных доз препарата левотироксина натрия женщинами с АИТ и гипотиреозом обеспечивает нормализацию исходно сниженных уровней FT3, FT4 и исходно повышенных значений ТТГ ($p < 0,01$). Благоприятные изменения в продукции гормонов сочетаются в динамике лечения женщин с сохранением повышенных сывороточных показателей анти-ТГ и общего IgG ($p < 0,01$), а также с дальнейшим нарастанием ($p < 0,01$) и так уже исходно увеличенных концентраций анти-ТПО. Заместительная терапия левотироксином натрия в течение 6 месяцев существенно не влияет на продукцию большинства исследованных цитокинов. Как до, так и после лечения женщины с АИТ не отличаются от контрольной группы сывороточными уровнями ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А и OPG ($p > 0,05$), но вместе с тем характеризуются стабильно увеличенными показателями ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($p < 0,001$). Исключение составляет лишь продукция у женщин с АИТ цитокина RANKL, исходно увеличенные концентрации которого в результате лечения снижались ($p < 0,05$) до контрольных значений.

5. Сравнительный анализ результатов обследования двух групп женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике 12-ти месячного лечения, принимавших либо препарат левотироксина натрия, либо получавших гормонозаместительную терапию с сеансами ИГТ, показал преимущество комплексной терапии. Монотерапия левотироксином натрия сочетается с существенным ($p < 0,001$) увеличением потребности в препарате, сохранением после лечения повышенной продукции ИЛ-6 ($p < 0,01$), дальнейшим ростом ($p < 0,001$) содержания в сыворотке крови аутоантител анти-ТПО. Сочетание же левотироксина натрия с гипокситерапией обуславливает к концу лечения снижение ($p < 0,001$) исходно повышенной концентрации ИЛ-6 до показателя условно здоровых женщин, тенденцию ($p = 0,091$) к снижению концентраций анти-ТПО и сохранение дозы гормонального препарата на исходных уровнях. При равных исходных показателях на начало лечения сравнительный анализ результатов в двух группах

женщин с АИТ и гипотиреозом к концу терапии показал, что пациенты, которым назначался левотироксином натрия в комплексе с сеансами ИГТ, отличаются от больных лиц, получавших только заместительную терапию, более низкими показателями суточной дозировки гормонального препарата ($p=0,004$), аутоантител анти-ТПО ($p<0,05$) и ИЛ-6 ($p<0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Учитывая высокую распространенность АИТ в Донецком регионе практические врачи должны быть нацелены на раннюю, своевременную диагностику заболевания щитовидной железы у женщин. Показаниями для обследования женщин является выявление факторов риска и клинико-анамнестических признаков АИТ (женщины в возрасте старше 30 лет, увеличение щитовидной железы, признаки гипотиреоза и т.д.). Из лабораторных исследований для подтверждения диагноза АИТ, в первую очередь, целесообразно исследование уровней ТТГ, FT4, антител анти-ТПО. При первичном выявлении аутоиммунного заболевания щитовидной железы и гипотиреоза с целью повышения эффективности лечения наряду с назначением индивидуально подобранной дозы левотироксина натрия в качестве гормонозаместительной терапии необходимо рекомендовать сеансы нормобарической гипокситерапии (каждые 3 месяца по 10 дней).

Результаты представленного диссертационного исследования также необходимо использовать в образовательном процессе при обучении студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений и на курсах последипломной подготовки врачей курсантов, а также включить их в соответствующие методические документы по аутоиммунному тиреоидиту и гипотиреозу у женщин.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИТ	- аутоиммунный тиреоидит
Анти-ТГ	- антитела к тиреоглобулину
Анти-ТПО	- антитела к тиреопероксидазе
АПК	- антигенпрезентирующие клетки
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ИГТ	- интервальная гипоксическая терапия
ИЛ	- интерлейкин
Me	- медиана
T3	- трийодтиронин
T4	- тироксин
ТТГ	- тиреотропный гормон
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФНО α	- фактор некроза опухолей
ЩЖ	- щитовидная железа
CD8 ⁺ Treg	- регуляторные Т цитотоксические лимфоциты
CTLA	- цитотоксический Т-лимфоцит-связанный антиген
FT3	- свободный трийодтиронин
FT4	- свободный тироксин
IFN	- интерферон
ID	- дейодиназа
Ig	- иммуноглобулин
HIF	- фактор, индуцируемый гипоксией
HLA	- главный комплекс гистосовместимости
OPG	- остеопротегерин
Q1-Q3	- интерквартильный размах
RANK	- активатор рецептора ядерного фактора κ B
RANKL	- лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B
rs	- коэффициент ранговой корреляции Спирмена

- Th1 - Т хелперы 1 типа
- Th2 - Т хелперы 2 типа
- Th17 - Т хелперы 17 типа
- Th22 - Т хелперы 22 типа
- TLR - Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors)
- Treg - Т лимфоциты регуляторные

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абазова, З.Х. Гипокситерапия в коррекции нейроиммуноэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите [Текст] / З.Х. Абазова, И.Х. Борукаева // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 1S. – С. 49-51.
2. Абазова, З.Х. Гипокситерапия в коррекции субклинической тиреоидной дисфункции аутоиммунного генеза [Текст] / З.Х. Абазова // Валеология. – 2013. – № 1. – С. 44-48.
3. Абазова, З.Х. Интервальная гипоксическая тренировка в лечении нейроиммуноэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите [Текст] / З.Х. Абазова // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 1. – С. 27-31.
4. Абазова, З.Х. Роль интервальной гипоксической тренировки в лечении неврологических нарушений у детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом [Текст] / З.Х. Абазова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 170-171.
5. Адамян, Н.Ю. Гипокситерапия – лечение кислородной недостаточностью [Текст] / Н.Ю. Адамян, М.А. Карапетян // Հայաստանի բժշկական ամսագիր. – 2018. – Т. 58, № 3. – С. 42-49.
6. Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов аутоиммунных заболеваний у лиц с семейными случаями диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита [Текст] / О.Д. Рымар, А.К. Пьянкова, В.Н. Максимов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 46-54.
7. Арсланбекова, А.Ч. Морфофункциональный анализ микроциркуляции после комплексного лечения с использованием интервальной гипокситерапии первичного гипотиреоза [Текст] / А.Ч. Арсланбекова, С.А. Абусуев, М.А. Магомедов // Морфологические ведомости. – 2007. – № 3-4. – С. 85-87.
8. Болезни эндокринной системы в Беларуси – статистические и демографические сопоставления [Текст] / С.С. Корытко, И.М. Хмара, О.Б. Салко, В.В. Антипов // Медицинские новости. – 2013. – № 3. – С. 42-48.

9. Борукаева, И.Х. Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / И.Х. Борукаева, З.Х. Абазова, А.Б. Иванов, К.Ю. Шхагумов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т. 96, № 2. – С. 27-32.
10. Братик, А.В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте [Электронный ресурс] / А.В. Братик, Т.Н. Цыганова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – №1. – Публикация 54. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-intervalnoy-gipoksicheskoy-trenirovki-v-meditsine-i-sporte/viewer>
11. Гипокситерапия в реабилитации больных ишемической болезнью сердца [Текст] / И.М. Карамова, З. С. Кузьмина, Э. Р. Абдюкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17(S). – С. 33а-33б.
12. Грязнова, М.А. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы [Текст] / М.А. Грязнова, Л.Ю. Хамнуева // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 33-39.
13. Дедов, И.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы [Текст] / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, С.С. Антонова // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 2. – С. 6-13.
14. Дедов, И.И. Клиническая эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – М.: Медицина, 2007. – С. 53-68.
15. Единый подход к ведению пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (литературный обзор) [Текст] / Ю.В. Болдырева, И.А. Лебедев, Е.В. Кручинин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т. 175, № 07. – С. 110-113.
16. Жукова, А.А. Описательная статистика // Биометрия (пособие в 3 ч.) [Текст] / А.А. Жукова, М.Л. Минец. – Минск: БГУ, 2019. – 100 с.
17. Здор, В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите [Текст] / В.В. Здор // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 45-56.

18. Компрессионный синдром при заболеваниях щитовидной железы и способы его коррекции [Текст] / И.Н. Пиксин, А.В. Любицкий, В.И. Давыдкин [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – Т. 33, №3. – С. 143-145.

19. Краснопёрова, О.И. Клиническое, иммунологическое и молекулярно-генетическое описание симптомов у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа: описание серии случаев [Текст] / О.И. Краснопёрова, Е.Н. Смирнова, Г.В. Чистюсова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 49-53.

20. Некрасова, Т.А. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии [Текст] / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, О.В. Леденцова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 9. – С. 29-33.

21. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (первый опыт в России) [Текст] / Е.М. Орлова, Л.С. Созаева, М.Е. Карманов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 5. – С. 9-13.

22. Петунина, Н.А. Гипотиреоз в практике врача-терапевта: подходы к диагностике и лечению [Текст] / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян // Терапия. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 84-88.

23. Применение нормобарической гипокситерапии при субклиническом гипотиреозе [Текст] / З.Х. Абазова, А.Б. Иванов, И.Х. Борукаева, В.К. Кумыков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92, № 2. – С. 28-31.

24. Рожко, В.А. Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреоидита [Текст] / В.А. Рожко // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т. 60, № 2. – С. 4-13.

25. Сабанова, Е.А. Микрохимеризм и патология щитовидной железы: перспективы дальнейшего изучения [Текст] / Е.А. Сабанова, Н.М. Платонова, Г.А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 34-40.

26. Созаева, Л.С. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа [Текст] / Л.С. Созаева // Проблемы эндокринологии Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 43-46.
27. Сыркин, А.Л. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца: переносимость физических нагрузок и качество жизни [Текст] / А.Л. Сыркин, О.С. Глазачев, Ф.Ю. Копылов [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 5. – С. 10-16.
28. Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу) [Текст] / Е.А. Трошина, Е.А. Панфилова, М.С. Михина, М.А. Свиридонова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 12. – С. 10-22.
29. Трошина, Е.А. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы [Текст] / Е.А. Трошина, Е.С. Сенюшкина // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 458-465.
30. Трошина, Е.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы [Текст] / Е.А. Трошина, Е.С. Сенюшкина, М.А. Терехова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 192-205.
31. Цыганова, Т.Н. Эффективность использования нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении эндокринной патологии [Электронный ресурс] / Т.Н. Цыганова, Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Кончугова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – №5. – Публикация 3-5. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-5.pdf>
32. Эффективность гипокситерапии при субклинической тиреоидной дисфункции аутоиммунного генеза [Текст] / З.Х. Абазова, И.Х. Борукаева, В.К. Кумыков, Л.А. Шибзухова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 22, № 2-1. – С. 124-126.
33. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [Text] / D.S.

Ross, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26, № 10. – P. 1343-1421.

34. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [Text] / E.K. Alexander, E.N. Pearce, G.A. Brent [et al.] // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 315-389.

35. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population [Text] / I.B. Pedersen, N. Knudsen, A. Carle [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2011. – Vol. 75. – P. 120-126.

36. Abbott, R.D. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto's Thyroiditis [Text] / R.D. Abbott, A. Sadowski, A.G. Alt [et al.] // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. e4556.

37. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study [Text] / O. Glazachev, P. Kopylov, D. Susta [et al.] // *Clin. Cardiol*. – 2017. – Vol. 40. – P. 370–376.

38. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort [Text] / A.P. Bremner, P. Feddema, P.J. Leedman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. 1554-1562.

39. Ajjan, R.A. Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding [Text] / R.A. Ajjan, A.P. Weetman // *Horm. Metab. Res*. – 2015. – Vol. 47. – P. 702-710.

40. Akdis, C.A. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and tregs [Text] / C.A. Akdis, M. Akdis // *J. Clin. Invest*. – 2014. – Vol. 124. – P. 4678-4680.

41. Almandoz, J.P. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management [Text] / J.P. Almandoz, H. Gharib // *Med. Clin. North. Am*. – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. 203-221.

42. Altitude Training in Elite Swimmers for Sea Level Performance (Altitude Project) [Text] / F.A. Rodríguez, X. Iglesias, B. Feriche [et al.] // Med. Sci. Sports. Exerc. – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 1965-1978.

43. American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association [Text] / J.R. Garber, R.H. Cobin, H. Gharib [et al.] // Thyroid. – 2012. – Vol. 22, № 12. – P. 1200-1235.

44. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE, TES, and ATA joint position statement on the use and interchangeability of thyroxine products [Electronic Resource]. – 2004. – Режим доступа: <https://www.aace.com/files/position-statements/aace-tes-ata-thyroxineproducts.pdf>.

45. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement [Text] / J. Jonklaas, A.C. Bianco, A.J. Bauer [et al.] // Thyroid. – 2014. – Vol. 24, № 12. – P. 1670-1751.

46. An Inverse Relationship Between Iodine Intake and Thyroid Antibodies: A National Cross-Sectional Survey in Mainland China [Text] / D. Teng, W. Yang, X. Shi [et al.] // Thyroid. – 2020. – Vol. 30, № 11. – P. 1656-1665.

47. Analysis of Regulatory T Cell Subsets and Their Expression of Helios and PD-1 in Patients with Hashimoto Thyroiditis / Y. Hu, L. Zhang, H. Chen [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2019. – Vol. 2019. – Article ID 5368473.

48. Assessment of the effects of low-level laser therapy on the thyroid vascularization of patients with autoimmune hypothyroidism by color Doppler ultrasound [Text] / D.B. Höfling, M.C. Chavantes, A.G. Juliano [et al.] // ISRN Endocrinol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 126720.

49. Association of high vitamin D status with low circulating thyroid-stimulating hormone independent of thyroid hormone levels in middle-aged and elderly males [Text] / Q. Zhang, Z. Wang, M. Sun [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 2014. – P. 631819.

50. Association of parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children [Text] / H.W. Lehmann, N. Lutterbüse, A. Plentz [et al.] // *Viral Immunol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 379-383.
51. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults [Text] / H. Derumeaux, P. Valeix, K. Castetbon [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148, № 3. – P. 309-315.
52. Associations Between Three CTLA-4 Polymorphisms and Hashimoto's Thyroiditis Risk: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis [Text] / Y. Hu, K. Xu, L. Jiang [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 224-236.
53. Asvold, B.O. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway [Text] / B.O. Asvold, L.J. Vatten, T. Bjørø // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169, № 5. – P. 613-620.
54. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a 5-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases [Text] / R. Tozzoli, G. Kodermaz, A.R. Perosa [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 10. – P. 80-83.
55. Autoimmunity from bench to bedside / J.M. Anaya, Y. Shoenfeld, A. Rojas-Villarraga, R.A. Levy, R. Cervera (eds). – Bogota: El Rosario University Press. School of de Medicine and Health Sciences, CREA, 2013. – 856 p.
56. Bartels, K. Hypoxia and inflammation are two sides of the same coin [Text] / K. Bartels, A. Grenz, H.K. Eltzschig // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2013. – Vol. 110, № 46. – P. 18351-18352.
57. Becker, K.L. The connective-tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis [Text] / K.L. Becker, R.H. Ferguson, W.M. McConahey // *N. Engl. J. Med.* – 1963. – Vol. 268. – P. 277-280.
58. Bettencourt, A.M. Un cas de myxoedème (cachexie pachydermique) traité par la greffe hypodermique du corps thyoïde d'un mouton [Text] / A.M. Bettencourt, J.A. Serrano // *Congres de l'Association Francaise pour l'Avancement des Sciences.* – Limoges, 1890. – P. 683-690.

59. Bhattarai, D. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) inhibitors from the last decade (2007 to 2016): A "structure-activity relationship" perspective [Text] / D. Bhattarai, X. Xu, K. Lee // *Med. Res. Rev.* – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 1404-1442.
60. Boas, M. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals [Text] / M. Boas, U. Feldt-Rasmussen, K.M. Main // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 355. – P. 240-248.
61. Bodis, G. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases [Text] / G. Bodis, V. Toth, A. Schwarting // *Rheumatol Ther.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 5-20.
62. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy [Text] / M. Bauer, D.H. Silverman, F. Schlagenhauf [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 8. – P. 2922-2929.
63. BREG cells in Hashimoto's thyroiditis isolated or associated to further organ-specific autoimmune diseases [Text] / M.G. Santaguida, I. Gatto, G. Mangino [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 184. – P. 42-47.
64. Brix, T.H. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease [Text] / T.H. Brix, L. Hegedüs // *Clin. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 76. – P. 457-464.
65. Bryan, J. Levothyroxine: from sheep thyroid injections to synthetic formulations [Text] / J. Bryan // *Evaluation.* – 2020. – Vol. 14. – P. 34.
66. Bülow Pedersen, I.L.P. Antibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin in iodine deficiencies [Text] / I.L.P. Bülow Pedersen // *Comprehensive Handbook of Iodine: Nutritional, Biochemical and Pathological Aspects* / Preedy V.R., Burrow G.N., Watson R.R. (eds). – 2009. – Burlington, MA: Elsevier. – P. 575-585.
67. Burek, C.L. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis [Text] / C.L. Burek, M.V. Talor // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 33, № 3-4. – P. 183-189.
68. Caillat-Zucman, S. New insights into the understanding of MHC associations with immune-mediated disorders [Text] / S. Caillat-Zucman // *HLA.* – 2017. – Vol. 89, № 1. – P. 3-13.

69. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? a double blind, randomized clinical trial [Text] / R. Chahardoli, A.A. Saboor-Yaraghi, A. Amouzegar [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2019. – Vol. 51. – P. 296-301.

70. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature [Text] / A. Antico, M. Tampoia, R. Tozzoli, N. Bizzaro // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. 127-136.

71. Carbohydrate and glutamine supplementation modulates the Th1/Th2 balance after exercise performed at a simulated altitude of 4500 m [Text] / A.V. Caris, F.S. Lira, M.T. de Mello [et al.] // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30, № 11-12. – P. 1331-1336.

72. Caturegli, P. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria [Text] / P. Caturegli, A. De Remigis, N.R. Rose // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13, № 4-5. – P. 391-397.

73. Celiac disease detection in hypothyroid patients requiring elevated thyroid supplementation: A prospective cohort study [Text] / R. Zubarik, E. Ganguly, M. Nathan, J. Vecchio // *Eur. J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 26, № 10. – P. 825-829.

74. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1 [Text] / B.D. Kelly, S.F. Hackett, K. Hirota [et al.] // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 93, № 11. – P. 1074-1081.

75. Chammas, M.C. [Text] / M.C. Chammas, O.C. Saito, G.G. Cerri // *Ultrasonografia de pequenas partes / Saito O.C., Cerri G.G. (eds).* – 2004. – Vol 4. – Primeira ed. Rio de Janeiro: Revinter. – P. 75-114.

76. Changes in the Paradigm of Traditional Exercise in Obesity Therapy and Application of a New Exercise Modality: A Narrative Review Article [Text] / H.Y. Park, W.S. Jung, J. Kim [et al.] // *Iran J. Public Health.* – 2019. – Vol. 48, № 8. – P. 1395-1404.

77. Chao, G. Correlation between Hashimoto's thyroiditis-related thyroid hormone levels and 25-hydroxyvitamin D [Text] / G. Chao, Y. Zhu, L. Fang // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 4.
78. Chaplin, S. Summary of NICE guidance on thyroid disease [Text] / S. Chaplin // *Prescriber.* – 2020. – Vol. 31, № 5. – P. 20-22.
79. Chen, L. Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors via novel binding factors [Text] / L. Chen, A. Ender, F. Shibasaki // *Exp. Mol. Med.* – 2009. – Vol. 41, № 12. – P. 849-857.
80. Chen, Y. Hypoxia/HIF Modulates Immune Responses [Text] / Y. Chen, T. Gaber // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 260.
81. Circulating Exosomes Activate Dendritic Cells and Induce Unbalanced CD4+ T Cell Differentiation in Hashimoto Thyroiditis [Text] / X. Cui, Y. Liu, S. Wang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 104, № 10. – P. 4607-4618.
82. Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis [Text] / C. Konca Degertekin, B. Aktas Yilmaz, F. Balos Toruner [et al.] // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 80. – P. 13-17.
83. Clinical evaluation of various thyroid hormones on thyroid function [Text] / H. Li, X. Yuan, L. Liu [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 618572.
84. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review [Text] / S.H. Golden, K.A. Robinson, I. Saldanha [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2009. – Vol. 94. – P. 1853-1878.
85. Colin, M.D. Chronic autoimmune thyroiditis [Text] / M.D. Colin, H.D. Gilbert // *New. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 335. – P. 99-107.
86. Correlation between serum 25-(OH)D3 level and immune imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with Hashimoto's thyroiditis and its effect on autophagy of human Hashimoto thyroid cells [Text] / J. He, Y. Li, H. Li [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 458.
87. Cytokine Secretion and Pyroptosis of Thyroid Follicular Cells Mediated by Enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 Inflammasomes Are Associated With

Autoimmune Thyroiditis [Text] / Q. Guo, Y. Wu, Y. Hou [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1197.

88. Davies, T.F. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) [Electronic Resource] / T.F. Davies. – Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2016. – Режим доступа: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis-chronic-autoimmune-thyroiditis>.

89. Decreased Thyroid Peroxidase Antibody Titer in Response to Selenium Supplementation in Autoimmune Thyroiditis and the Influence of a Selenoprotein P Gene Polymorphism: A Prospective, Multicenter Study in China [Text] / W. Wang, J. Mao, J. Zhao [et al.] // Thyroid. – 2018. – Vol. 28, № 12. – P. 1674-1681.

90. Desailoud, R. Viruses and thyroiditis: an update / R. Desailoud, D. Hober // Virol. J. – 2009. – Vol. 6. – P. 5.

91. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies [Text] / A. Stagnaro-Green, S.H. Roman, R.H. Cobin [et al.] // JAMA. – 1990. – Vol. 264, № 11. – P. 1422-1425.

92. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells [Text] / N.J. Wilson, K. Boniface, J.R. Chan [et al.] // Nat. Immunol. – 2007. – Vol. 8. – P. 950-957.

93. Dioscin alleviates hashimoto's thyroiditis by regulating the SUMOylation of IRF4 to promote CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ treg cell differentiation [Text] / C. Yongjun, Q. Nan, S. Yumeng [et al.] // Autoimmunity. – 2021. – Vol. 54, № 1. – P. 51-59.

94. Discordance of serological and sonographic markers for Hashimoto's thyroiditis with gold standard histopathology [Text] / H. Guan, N.S. de Moraes, J. Stuart [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2019. – Vol. 181, № 5. – P. 539-544.

95. Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease [Text] / Y. Li, G. Zhou, Ozak [et al.] // Modern pathology. – 2012. – Vol. 25. – P. 1086-1097.

96. Disturbances of menstruation in hypothyroidism [Text] / G.E. Krassas, N. Pontikides, T. Kaltsas [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1999. – Vol. 50, № 5. – P. 655-659.
97. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population [Text] / K.H. Winther, S.J. Bonnema, F. Cold [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 172, № 6. – P. 657-667.
98. Duntas, L.H. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis [Text] / L.H. Duntas // *Horm. Metab. Res.* – 2015. – Vol. 47, № 10. – P. 721-726.
99. Duntas, L.H. Thyroid disease and lipids [Text] / L.H. Duntas // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 287-293.
100. Dwivedi, M. Induction of regulatory T cells: a role for probiotics and prebiotics to suppress autoimmunity [Text] / M. Dwivedi, P. Kumar, N.C. Laddha, E.H. Kemp // *Autoimmun. Rev.* – 2016. – Vol. 15. – P. 379-392.
101. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction [Text] / S.H. Lee, P.L. Wolf, R. Escudero [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 9. – P. 626-633.
102. Ebert, E.C. The thyroid and the gut [Text] / E.C. Ebert // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44, № 6. – P. 402-406.
103. Effect of IL-21 on the Balance of Th17 Cells/Treg Cells in the Pathogenesis of Graves' Disease [Text] / Y. Tan, W. Chen, C. Liu [et al.] // *Endocr. Res.* – 2019. – Vol. 44, № 4. – P. 138-147.
104. Effect of intermittent hypoxia and exercise on blood rheology and oxygen transport in trained rats [Text] / C. Núñez-Espinosa, A. Douziech, J.G. Ríos-Kristjánsson [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 192. – P. 112-117.
105. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China [Text] / W. Teng, Z. Shan, X. Teng [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2783-2793.
106. Effect of Vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-

controlled clinical trial [Text] / P. Vahabi Anaraki, A. Aminorroaya, M. Amini [et al.] // J. Res. Med. Sci. – 2017. – Vol. 22. – P. 103.

107. Effects of 2-Week Exercise Training in Hypobaric Hypoxic Conditions on Exercise Performance and Immune Function in Korean National Cycling Athletes with Disabilities: A Case Report [Text] / H.Y. Park, W.S. Jung, J. Kim [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 861.

108. Effects of a single bout of interval hypoxia on cardiorespiratory control and blood glucose in patients with type 2 diabetes [Text] / T. Duennwald, H. Gatterer, P.H. Groop [et al.] // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36. – P. 2183-2189.

109. Effects of acute intermittent hypoxia on hand use after spinal cord trauma: A preliminary study [Text] / R.D. Trumbower, H.B. Hayes, G.S. Mitchell [et al.] // Neurology. – 2017. – Vol. 89, № 18. – P. 1904-1907.

110. Effects of thyroid hormone and hypoxia on 2,3-bisphosphoglycerate, bisphosphoglycerate synthase and phosphoglycerate mutase in rabbit erythroblasts and reticulocytes in vivo [Text] / N. González-Cinca, P. Pérez de la Ossa, J. Carreras, F. Climent // Horm. Res. – 2004. – Vol. 62, № 4. – P. 191-196.

111. Effects of vitamin D supplements on frequency of CD4(+) T-cell subsets in women with Hashimoto's thyroiditis: a double-blind placebo-controlled study [Text] / M. Nodehi, A. Ajami, M. Izad [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2019. – Vol. 73. – P. 1236-1243.

112. Effraimidis, G. Autoimmune thyroid disease: old and new players [Text] / G. Effraimidis, W. M. Wiersinga // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 170, № 6. – P. R241-R252.

113. Eghtedari, B. Levothyroxine [Electronic Resource] / B. Eghtedari, R. Correa –StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539808/>

114. Ehrenbourg, I.V. Interval hypoxic training: development of an anti-anginal effect in patients with different functional classes of stable angina [Text] / I.V. Ehrenbourg, A.A. Gorbachenkov // Hypox. Med. J. – 1993. – Vol. 1. – P. 12–15.

115. Eltzschig, H.K. Hypoxia and inflammation [Text] / H.K. Eltzschig, P. Carmeliet // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 7. – P. 656-665.

116. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: an update on evidence and therapeutic implications [Text] / G. Murdaca, A. Tonacci, S. Negrini [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2019. – Vol. 18. – P. 102350.

117. Environmental Issues in Thyroid Diseases [Text] / S.M. Ferrari, P. Fallahi, A. Antonelli, S. Benvenga // *Front. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 50.

118. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States [Text] / D.L. Jacobson, S.J. Gange, N.R. Rose, N.M. Graham // *Clinical Immunology & Immunopathology.* – 1997. – Vol. 84. – P. 223-243.

119. Erythrocyte Metabolic Reprogramming by Sphingosine 1-Phosphate in Chronic Kidney Disease and Therapies [Text] / T. Xie, C. Chen, Z. Peng [et al.] // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 127, № 3. – P. 360-375.

120. Esfandiari, N.H. Biochemical Testing in Thyroid Disorders [Text] / N.H. Esfandiari, M. Papaleontiou // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 631-648.

121. Evaluation of CD4+CD161+CD196+ and CD4+IL-17+ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. (In Polish) [Text] / A. Bossowski, M. Moniuszko, E. Idźkowska [et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 89-95.

122. Exosomal HSP60: a potentially useful biomarker for diagnosis, assessing prognosis, and monitoring response to treatment [Text] / C. Caruso Bavisotto, F. Cappello, A.J.L. Macario [et al.] // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2017. – Vol. 17, № 9. – P. 815-822.

123. Extraintestinal manifestations of celiac disease [Text] / M.I. Pinto-Sanchez, P. Bercik, E.F. Verdu [et al.] // *Dig. Dis.* – 2015. – Vol. 33. – P. 147-154.

124. Fábíán, Z. Understanding complexity in the HIF signaling pathway using systems biology and mathematical modeling [Text] / Z. Fábíán, C.T. Taylor, L.K. Nguyen // *J. Mol. Med. (Berl).* – 2016. – Vol. 94, № 4. – P. 377-390.

125. Feldt-Rasmussen, U. Thyroid microsomal antibodies and antibodies in autoimmune thyroiditis [Text] / U. Feldt-Rasmussen // *Thyroid int.* – 2016. – Vol. 1. – P. 3-12.

126. Fiore, E. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer [Text] / E. Fiore, F. Latrofa, P. Vitti // *Eur. Thyroid. J.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 26-35.

127. Flexible peptide recognition by HLA-DR triggers specific autoimmune T-cell responses in autoimmune thyroiditis and diabetes [Text] / C.W. Li, R. Osman, F. Menconi [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2017. – Vol. 76. – P. 1-9.

128. Fröhlich, E. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases [Text] / E. Fröhlich, R. Wahl // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 521.

129. Fuentes, A. V. Comprehension of Top 200 Prescribed Drugs in the US as a Resource for Pharmacy Teaching, Training and Practice [Text] / A.V. Fuentes, M.D. Pineda, K. Venkata // *Pharmacy (Basel, Switzerland)*. – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 43.

130. Fuller, N.R. A case of remission from pre-diabetes following intermittent hypoxic training [Text] / N.R. Fuller, R. Courtney // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 10, №4. – P. 487-491.

131. Functional and morphological changes of thyroid gland in 14-18 years of aged children in Western Poland at the transition period from iodine deficiency to iodine sufficiency [Text] / E. Gurgul, B. Maciej, M. Gembicki, L. Pietz // *Nowiny Lekarskie*. – 2011. – Vol. 78, № 2. – P. 95-98.

132. Gaitonde, D.Y. Hypothyroidism: an update [Text] / D.Y. Gaitonde, K.D. Rowley, L.B. Sweeney // *Am. Fam. Physician*. – 2012. – Vol. 86, № 3. – P. 244-251.

133. Genomics and phenomics of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a prospective study from Southern India [Text] / B.G. Ramesh, P.R. Bhargav, B.G. Rajesh [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 19. – P. 280.

134. Gerenova J. Hashimoto's Disease - Involvement of Cytokine Network and Role of Oxidative Stress in the Severity of Hashimoto's Thyroiditis [Text] / J. Gerenova, I. Manolova, V. Gadjeva // *A New Look at Hypothyroidism* / Springer D. (eds). – 2012. – InTech. – P. 91-124.

135. Gupta, S. HSP60 trafficking in adult cardiac myocytes: role of the exosomal pathway [Text] / S. Gupta, A.A. Knowlton // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292, № 6. – P. H3052-H3056.
136. Häggström, M. Medical gallery of Mikael Häggström 2014 [Electronic Resource] / M. Häggström // *WikiJournal of Medicine.* – 2014. – Vol. 1, № 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.15347/wjm/2014.008>.
137. Hanna, F.W. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin [Text] / F.W. Hanna, M.F. Scanlon // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350, № 9080. – P. 755-756.
138. Harrison, C.C. Does interval hypoxic training affect the lung function of asthmatic athletes [Text] / C.C. Harrison // *NZJSM.* – 2002. – Vol. 30, № 3. – P. 64-67.
139. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency [Text] / J. Yasmeh, F. Farpour, V. Rizzo [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2016. – Vol. 22. – P. 809-813.
140. Hashimoto, H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) [Text] / H. Hashimoto // *Archiv. Klin. Chir.* – 1912. – Vol. 97. – P. 219-248.
141. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins Hospital surgical pathology records [Text] / P. Caturegli, A. De Remigis, K. Chuang [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23. – P. 142-150.
142. Hashimoto's thyroiditis: relative recurrence risk ratio and implications for screening of first-degree relatives [Text] / N. Bothra, N. Shah, M. Goroshi [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2017. – Vol. 87, № 2. – P. 201-206.
143. Hennessey, J.V. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism [Text] / J.V. Hennessey // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 6-18.
144. Hepatitis C virus infection and thyroid autoimmune disorders: a model of interactions between the host and the environment [Text] / F. Pastore, A. Martocchia, M. Stefanelli [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 83-91.
145. Heterogeneity of tissue IL-17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases [Text] / T. Zake, S. Skuja, I. Kalere [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. – P. e11211.

146. HIF transcription factors, inflammation, and immunity [Text] / A. Palazon, A.W. Goldrath, V. Nizet, R.S. Johnson // *Immunity*. – 2014. – Vol. 41, № 4. – P. 518-528.
147. Holm, L.E. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis [Text] / L.E. Holm, H. Blomgren, T. Löwhagen // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312, № 10. – P. 601-604.
148. How much of the predisposition to Hashimoto's thyroiditis can be explained based on previously reported associations? [Text] / A. Jabrocka-Hybel, A. Skalniak, J. Piątkowski [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2018. – Vol. 41. – P. 1409-1416.
149. Human limbal fibroblast-like stem cells induce immune-tolerance in autoreactive T lymphocytes from female patients with Hashimoto's thyroiditis [Text] / A. Coppola, L. Tomasello, M. Pitrone [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 154.
150. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study [Text] / A. Carlé, I.B. Pedersen, N. Knudsen [et al.] // *Am. J. Med.* – 2016. – Vol. 129, № 10. – P. 1082-1092.
151. Hypothyroidism [Text] / L. Chaker, A.C. Bianco, J. Jonklaas, R.P. Peeters // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 1550-1562.
152. Hypothyroidism and Depression: Are Cytokines the Link? [Text] / P.S. Tayde, N.M. Bhagwat, P. Sharma [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 21, № 6. – P. 886-892.
153. Hypothyroidism incidence in and around pregnancy: a Danish nationwide study [Text] / S.L. Andersen, A. Carle, J. Olsen, P. Laurberg // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 175. – P. 387-393.
154. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells [Text] / C.T. Taylor, G. Doherty, P.G. Fallon, E.P. Cummins // *J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 126, № 10. – P. 3716-3724.
155. Hypoxia-induced preconditioning in adult stimulated cardiomyocytes is mediated by the opening and trafficking of sarcolemmal KATP channels [Text] / G.R.

Budas, S. Jovanovic, R.M. Crawford, A. Jovanovic // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18, № 9. – P. 1046-1048.

156. Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa [Text] / E.T. Clambey, E.N. McNamee, J.A. Westrich [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2012. – Vol. 109, № 41. – P. E2784-E2793.

157. Hypoxia-inducible myoglobin expression in nonmuscle tissues [Text] / J. Fraser, L.V. de Mello, D. Ward [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2006. – Vol. 103, № 8. – P. 2977-2981.

158. Impact of Photobiomodulation on T3/T4 Ratio and Quality of Life in Hashimoto Thyroiditis [Text] / C. Ercetin, N.A. Sahbaz, S. Acar [et al.] // *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* – 2020. – Vol. 38, № 7. – P. 409-412.

159. Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity [Text] / S.J. Kim, M.J. Kim, S.G. Yoon [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 4213.

160. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment [Text] / R.C. Marchiori, L.A. Pereira, A.A. Naujorks [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2015. – Vol. 15. – P. 32.

161. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia [Text] / M. del Pilar Valle, F. García-Godos, O.O. Woolcott [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 69-74.

162. IMS Institute for Healthcare Informatics. Medicine use and shifting costs of healthcare. – IMS Health, 2014. – 46 p.

163. Increased IL-21/IL-21R expression and its proinflammatory effects in autoimmune thyroid disease [Text] / L.J. Guan, X. Wang, S. Meng [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 72. – P. 160-165.

164. Increased toll-like receptors activity and TLR ligands in patients with autoimmune thyroid diseases [Text] / S. Peng, C. Li, X. Wang [et al.] // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 578.

165. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases [Text] / S.K. Shukla, G. Singh, S. Ahmad, P. Pant // *Microb. Pathog.* – 2018. – Vol. 116. – P. 279-288.

166. Influence of cigarette smoking on thyroid gland – an update [Text] / N. Sawicka-Gutaj, P. Gutaj, J. Sowiński [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2014. – Vol. 65, № 1. – P. 54-62.

167. Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial [Text] / D. Esposito, M. Rotondi, G. Accardo [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2017. – Vol. 40. – P. 83-89.

168. Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects [Text] / S. Wiesner, S. Haufe, S. Engeli [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – Vol. 18, № 1. – P. 116-20.

169. Innate immune activation and thyroid autoimmunity [Text] / A. Kawashima, K. Tanigawa, T. Akama [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 3661-3671.

170. Interaction between cigarette smoking and iodine intake and their impact on thyroid function [Text] / N.H. Cho, H.S. Choi, K.W. Kim [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2010. – Vol. 73, № 2. – P. 264-270.

171. Intermittent hypoxia exposure-induced heat-shock protein 70 expression increases resistance of rat heart to ischemic injury [Text] / N. Zhong, Y. Zhang, Q.Z. Fang, Z.N. Zhou // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2000. – Vol. 21, № 5. – P. 467-472.

172. Intermittent hypoxia is a proinflammatory stimulus resulting in IL-6 expression and M1 macrophage polarization [Text] / E. Schaefer, W. Wu, C. Mark [et al.] // *Hepatol. Commun.* – 2017. – Vol. 1, № 4. – P. 326-337.

173. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression [Text] / T.V. Serebrovska, A.G. Portnychenko, T.I. Drevytska [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2017. – Vol. 242, № 15. – P. 1542-1552.

174. Intermittent hypoxic training as an effective method of activation therapy [Text] / T. Voronina, N. Grechko, A.I. Shikhlyarova, N. Bobkova // *Cardiometry*. – 2017. – Vol. 10. – P. 93-99.

175. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy [Text] / S.M. Reid, P. Middleton, M.C. Cossich [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Issue 5. – Art. №: CD007752.

176. Intracellular adhesion molecule-1 up-regulation on thyrocytes by iodine of non-obese diabetic H2(h4) mice is reactive oxygen species-dependent [Text] / R. Sharma, K. Traore, M.A. Trush [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – Vol. 152, № 1. – P. 13-20.

177. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations [Text] / P. Laurberg, C. Cerqueira, L. Ovesen [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 24. – P. 13-27.

178. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? [Text] / F. D'Aurizio, D. Villalta, P. Metus [et al.] // *Autoimmunity Rev.* – 2015. – Vol. 14. – P. 363-369.

179. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis [Text] / E.E. Mazokopakis, M.G. Papadomanolaki, K.C. Tsekouras [et al.] // *Hell. J. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 18. – P. 222-227.

180. Jadidi-Niaragh, F. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis [Text] / F. Jadidi-Niaragh, A. Mirshafiey // *Scand. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 74, № 1. – P. 1-13.

181. Jain, R.B. Thyroid Profile of the Reference United States Population: Data from NHANES 2007-2012 [Text] / R.B. Jain // *Int. Arch. Endocrinol. Clin. Res.* – 2015. – Vol. 1. – P. 004.

182. Jonklaas, J. Update on the treatment of hypothyroidism [Text] / J. Jonklaas // *Curr. Opin. Oncol.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 18-25.

183. Kim, D. The role of vitamin D in thyroid diseases [Text] / D. Kim // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1949.

184. Kohrle, J. Selenium and the thyroid [Text] / J. Kohrle // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* – 2013. – Vol. 20. – P. 441-448.

185. Korkmaz, A. Value of Real-Time and Strain Ratio Elastography in Differential Diagnosis of Graves' Disease and Subacute and Hashimoto's Thyroiditis [Text] / A. Korkmaz., G. Baki // *Iran. J. Radiol.* – 2017. – Vol. 14. – P. e22019.

186. Krysiak, R. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study [Text] / R. Krysiak, W. Szkróbka, B. Okopień // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2019. – Vol. 127, № 7. – P. 417-422.

187. Kyritsi, E.M. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence [Text] / E.M. Kyritsi, C. Kanaka-Gantenbein // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 543.

188. Lee, P. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond [Text] / P. Lee, N.S. Chandel, M.C. Simon // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 268-283.

189. Lee, S.A. Patient perspectives on the treatment for Hashimoto's thyroiditis: a qualitative analysis [Text] / S.A. Lee, N.E. Stetten, S.D. Anton // *Health Prim. Car.* – 2018. – Vol. 2, №4. – P. 1-5.

190. Lee, S.L. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) [Electronic Resource] / .SL. Lee. – Griffing GT, Hashimoto Thyroiditis. New York, NY: WebMD, 2016. – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/120937>.

191. Levels of regulatory T cells CD69(+)NKG2D(+)IL-10(+) are increased in patients with autoimmune thyroid disorders [Text] / A. Rodríguez-Muñoz, M. Vitales-Noyola, A. Ramos-Levi [et al.] // *Endocrine.* – 2016. – Vol. 51. – P. 478-489.

192. Levothyroxine Replacement Alleviates Thyroid Destruction in Hypothyroid Patients With Autoimmune Thyroiditis: Evidence From a Thyroid MRI Study [Text] / J. Liu, Z. Chen, M. Liu [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 138.

193. Li, L. Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus: same pathogenesis; new perspective? [Electronic Resource] / L. Li, S. Liu, J. Yu // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. – 2020. – Vol. 11. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/2042018820958329>.

194. Lontiris, M.I. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation [Text] / M.I. Lontiris, E.E. Mazokopakis // *Hell. J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 51-56.

195. Living at high altitude and risk of hospitalisation for atopic asthma in children: results from a large prospective birth-cohort study [Text] / U. Kiechl-Kohlendorfer, E. Horak, W. Mueller [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 339-342.

196. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease [Text] / Q. Wu, M.P. Rayman, H. Lv [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2015. – Vol. 100. – P. 4037-4047.

197. Lower serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases [Text] / J. Ma, D. Wu, C. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94. – P. e1639.

198. Lundin, K. Coeliac disease and autoimmune disease – genetic overlap and screening [Text] / K. Lundin, C. Wijmenga // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 12. – P. 507-515.

199. Lyamina, N.P. Interval hypoxic training for the treatment of cardiac rhythm disorders in patients with neurocirculatory dystonia [Text] / N.P. Lyamina, B.G. Pilyavsky // *Нюх. Med. J.* – 1995. – Vol. 1. – P. 18-20.

200. Malaty, W. Primary hypothyroidism [Electronic Resource] / W. Malaty. – 2017. – Режим доступа: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/535/pdf/535.pdf>. Accessed 4 Jan 2017.

201. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee [Text] / O. Okosieme, J. Gilbert, P. Abraham [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2016. – Vol. 84, № 6. – P. 799-808.

202. McLeod, D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity [Text] / D.S. McLeod, D.S. Cooper // *Endocrine*. – 2012. – Vol. 42. – P. 252-265.
203. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells [Text] / F. Chalmin, S. Ladoire, G. Mignot [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, № 2. – P. 457-471.
204. Mincer, D.L. Hashimoto Thyroiditis [Electronic Resource] / D.L. Mincer, I. Jialal. – StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
205. Mitochondrial heat shock protein (Hsp) 70 and Hsp10 cooperate in the formation of Hsp60 complexes [Text] / L. Böttlinger, S. Oeljeklaus, B. Guiard [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2015. – Vol. 290, № 18. – P. 11611-11622.
206. Mohammadnia-Afrouzi, M. Assessment of TGF- β and IL10 levels in human brucellosis [Text] / M. Mohammadnia-Afrouzi, S. Ebrahimpour // *Curr. Issues. Pharm. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 31, № 1. – P. 22-24.
207. Monozygotic twin pairs discordant for Hashimoto's thyroiditis share a high proportion of thyroid peroxidase autoantibodies to the immunodominant region A. Further evidence for genetic transmission of epitopic "fingerprints" [Text] / T.H. Brix, L. Hegedüs, A. Gardas [et al.] // *Autoimmunity*. – 2011. – Vol. 44, № 3. – P. 188-194.
208. Morohoshi, K. Viral infection and innate pattern recognition receptors in induction of Hashimoto's thyroiditis [Text] / K. Morohoshi, Y. Takahashi, K. Mori // *Discov. Med.* – 2011. – Vol. 12. – P. 505-511.
209. Nagayama Y. Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction [Text] / Y. Nagayama // *J. Radiat. Res.* – 2018. – Vol. 59 (suppl_2). – P. ii98-ii107.
210. Natural antibody status in patients with Hashimoto's thyroiditis [Text] / B. Jasani, T. Ternynck, J.H. Lazarus [et al.] // *J. Clin. Lab. Immunol.* – 1999. – Vol. 51, № 1. – P. 9-20.
211. Netzer, N.C. Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric

sham hypoxia [Text] / N.C. Netzer, R. Chytra, T. Küpper // *Sleep Breath.* – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 129-134.

212. NIH. Iodine—Health Professional Fact Sheet [Electronic Resource]. – 2019. – Режим доступа: <https://goop.com/wellness/health/hashimotos-thyroiditis-disease/>

213. Nitric oxide produced by endothelial cells increases production of eicosanoids through activation of prostaglandin H synthase [Text] / S.T. Davidge, P.N. Baker, M.K. Laughlin, J.M. Roberts // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 77, № 2. – P. 274-283.

214. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension [Text] / N.P. Lyamina, S.V. Lyamina, V.N. Senchiknin [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2265-2272.

215. Normobaric Intermittent Hypoxia over 8 Months Does Not Reduce Body Weight and Metabolic Risk Factors – a Randomized, Single Blind, Placebo-Controlled Study in Normobaric Hypoxia and Normobaric Sham Hypoxia [Text] / H. Gatterer, S. Haacke, M. Burtscher [et al.] // *Obes. Facts.* – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 200-209.

216. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis [Text] / E. Lahner, M. Centanni, G. Agnello [et al.] // *Am. J. Med.* – 2008. – Vol. 121. – P. 136-141.

217. Ohye, H. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases [Text] / H. Ohye, M. Sugawara // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2010. – Vol. 235. – P. 424-33.

218. Ouyang, W. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation [Text] / W. Ouyang, J.K. Kolls, Y. Zheng // *Immunity.* – 2008. – Vol. 28, № 4. – P. 454-467.

219. Pasare, C. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity [Text] / C. Pasare, R. Medzhitov // *Microbes Infect.* – 2004. – Vol. 6, № 15. – P. 1382-1387.

220. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders [Text] / M. Vitales-Noyola, A.M. Ramos-Levi, R. Martínez-Hernández [et al.] // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 7. – P. 409-417.

221. Patients with autoimmune thyroiditis show diminished levels and defective suppressive function of Tr1 regulatory lymphocytes [Text] / M. Vitales-Noyola, A.

Serrano-Somavilla, R. Martínez-Hernández [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103. – P. 3359-3367.

222. Pearce, E.N. Environmental pollutants and the thyroid [Text] / E.N. Pearce, L.E. Braverman // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 23. – P. 801-813.

223. Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man [Text] / S.M. Lum, J.T. Nicoloff, C.A. Spencer, E.M. Kaptein // *J. Clin. Invest.* – 1984. – Vol. 73, № 2. – P. 570-575.

224. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications [Text] / G. Viscor, J.R. Torrella, L. Corral [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 814.

225. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease [Text] / K. Boelaert, P.R. Newby, M.J. Simmonds [et al.] // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123, № 2. – P. 183. – e1-9.

226. Prevalence of antithyroperoxidase antibodies in a multiethnic Brazilian population: The ELSA-Brasil Study [Text] / C.C. Janovsky, M. Bittencourt, A. Goulart [et al.] // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 63, № 4. – P. 351-357.

227. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in Dalat Highlands, Vietnam [Text] / D.Q. Sy, M.H. Thanh Binh, N.T. Quoc [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2007. – Vol. 48, № 4. – P. 294-303.

228. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis [Text] / S. Checchi, A. Montanaro, C. Ciuli [et al.] // *Thyroid: Official J. Am. Thyroid. Assoc.* – 2010. – Vol. 20. – P. 1385-1389.

229. Prevalence of thyroid dysfunction: Experience of a tertiary care centre in Kerala [Text] / R. Lakshminarayana Gopaliah, G. Sheetal Lakshminarayana, P. Sadanandan Nidhish, M. Pramod // *Int. J. Med. Res. Rev.* – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 12-18.

230. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / D. Mendes, C. Alves, N. Silverio, F. Batel Marques // *Eur. Thyroid. J.* – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 130-143.

231. Prevalence, related lifestyle and metabolic risk factors of hypothyroidism in adults: across-sectional study in Gansu province, Northwestern China [Text] / F. Shao, C. Gao, L. Wei [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 10, № 7. – P. 10890-10897.

232. Pyzik, A. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? [Text] / A. Pyzik, E. Grywalska, B. Matyjaszek-Matuszek, J. Roliński // *J. Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 979167.

233. Radziejowska, M. Efficiency of adaptation to hypoxic hypoxia in a course of artificial climatotherapy in correction of the hormonal status at thyroid gland hypofunction at children [Text] / M. Radziejowska // *J. Educ. Health Sport.* – 2018. – Vol. 8, № 10. – P. 347-356.

234. Ramos-Leví, A.M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms [Text] / A.M. Ramos-Leví, M. Marazuela // *Endocrinol. Nutr.* – 2016. – Vol. 63, № 8. – P. 421-429.

235. RANKL/Osteoprotegerin System and Bone Turnover in Hashimoto Thyroiditis [Text] / C. Konca Degertekin, O. Turhan Iyidir, B. Aktas Yilmaz [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2016. – Vol. 99, № 4. – P. 365-372.

236. Rayman, M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease [Text] / M.P. Rayman // *Proc. Nutr. Soc.* – 2019. – Vol. 78, № 1. – P. 34-44.

237. Reciprocity between regulatory T cells and Th17 cells: relevance to polarized immunity in leprosy [Text] / S. Sadhu, B.K. Khaitan, B. Joshi [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. e0004338.

238. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients [Text] / R.P. Peeters, P.J. Wouters, E. Kaptein [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 7. – P. 3202-3211.

239. Regeneration of Thyroid Function by Transplantation of Differentiated Pluripotent Stem Cells [Text] / A.A. Kurmann, M. Serra, F. Hawkins [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 527-542.

240. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge [Text] / S. Koyasu, M. Kobayashi, Y. Goto [et al.] // *Cancer Sci*. – 2018. – Vol. 109, № 3. – P. 560-571.

241. Reiners, C. Hypothyroidism after radiation exposure: brief narrative review [Text] / C. Reiners, V. Drozd, S. Yamashita // *J. Neural. Transm.* – 2020. – Vol. 127. – P. 1455-1466.

242. Repetitive Intermittent Hypoxia and Locomotor Training Enhances Walking Function in Incomplete Spinal Cord Injury Subjects: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial [Text] / A. Navarrete-Opazo, J. Alcayaga, O. Sepúlveda [et al.] // *J. Neurotrauma*. – 2017. – Vol. 34, № 9. – P. 1803-1812.

243. Rheumatic syndromes in endocrine disease [Text] / J.H. Bland, J.W. Frymoyer, A.H. Newberg [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1979. – Vol. 9. – P. 23-65.

244. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders [Text] / D. Glinöer, M. Riahi, J.P. Grün [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 79, № 1. – P. 197-204.

245. Rizzo, L.F.L. Drug-induced hypothyroidism [Text] / L.F.L. Rizzo, D.L. Mana, H.A. Serra // *Medicina (B Aires)*. – 2017. – Vol. 77, № 5. – P. 394-404.

246. Rocchi, R. Hashimoto Thyroiditis [Text] / R. Rocchi, N.R. Rose, P. Caturegli // *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases* / Shoenfeld Y., Cervera R., Gershwin M.E. (eds). – 2008. – Humana Press. – P. 217-220.

247. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases [Text] / M. Rydzewska, M. Jaromin, I.E. Pasierowska [et al.] // *Thyroid Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 2.

248. Sakaguchi, S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self / S. Sakaguchi // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 345-352.

249. Sar E. Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents [Text] / E. Sar, A. Karaoglu, E. Yeşilkaya // Autoimmune Disorders - Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights / Huang F.P. (eds). –2011. – Rijeka: InTech. – P. 27-40.
250. Sawin, C.T. The heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934) [Text] / C.T. Sawin // Endocr. J. – 2002. – Vol. 49, № 4. – P. 399-403.
251. Schultze-Werninghaus, G. Asthmatherapie im Hochgebirgsklima [Effects of high altitude on bronchial asthma] [Text] / G. Schultze-Werninghaus // Pneumologie. – 2008. – Vol. 62, № 3. – P. 170-176.
252. Scott, K.R. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level [Text] / K.R. Scott, Z. Simmons, P.J. Boyer // Muscle Nerve. – 2002. – Vol. 26, № 1. – P. 141-144.
253. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Genome wide identification of new genes and pathways in patients with both autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes [Text] / Y. Tomer, L.M. Dolan, G. Kahaly [et al.] // J. Autoimmun. – 2015. – Vol. 60. – P. 32-39.
254. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency [Text] / L.B. Rasmussen, L. Schomburg, J. Köhrle [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 164, № 4. – P. 585-590.
255. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Fan, S. Xu, H. Zhang [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 2014. – P. 904573.
256. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review [Text] / E.J. van Zuuren, A.Y. Albusta, Z. Fedorowicz [et al.] // Eur. Thyroid. J. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 25-31.
257. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study [Text] / I. Pirola, M. Rotondi, A. Cristiano [et al.] // Endocrinol. Diabetes Nutr. – 2020. – Vol. 67, № 1. – P. 28-35.

258. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis [Text] / K.A. Toulis, A.D. Anastasilakis, T.G. Tzellos [et al.] // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 1163-1173.

259. Serebrovskaya, T.V. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment [Text] / T.V. Serebrovskaya, R.J. Swanson, E.E. Kolesnikova // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 54, Suppl 1. – P. 35-41.

260. Serum levels of IgG and IgG4 in Hashimoto thyroiditis [Text] / S.T. Kawashima, T. Tagami, K. Nakao [et al.] // *Endocrine*. – 2014. – Vol. 45, № 2. – P. 236-243.

261. Serum trace elements profile in graves' disease patients with or without orbitopathy in Northeast China [Text] / Y. Liu, S. Liu, J. Mao [et al.] // *BioMed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – Art. 473029379.

262. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [Text] / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 489-499.

263. Servant-Delmas, A. Update of the human parvovirus B19 biology [Text] / A. Servant-Delmas, F. Morinet // *Transfus. Clin. Biol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 5-12.

264. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders [Text] / S. Bhasin, P. Enzlin, A. Coviello, R. Basson // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, № 9561. – P. 597-611.

265. Shao, S. Autoimmune thyroid diseases and Th17/ Treg lymphocytes [Text] / S. Shao, X. Yu, L. Shen // *Life Sci.* – 2018. – Vol. 192. – P. 160-165.

266. Shift from Levothyroxine Tablets to Liquid Formulation at Breakfast Improves Quality of Life of Hypothyroid Patients [Text] / R. Guglielmi, F. Grimaldi, R. Negro [et al.] // *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets*. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 235-240.

267. Similar Hemoglobin Mass Response in Hypobaric and Normobaric Hypoxia in Athletes [Text] / A. Hauser, L. Schmitt, S. Troesch [et al.] // *Med. Sci. Sports. Exerc.* – 2016. – Vol. 48, № 4. – P. 734-741.

268. Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study [Text] / I.B. Pedersen, P. Laurberg, N. Knudsen [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, № 3. – P. 367-373.

269. Soh, S.B. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility [Text] / S.B. Soh, T.C. Aw // *Ann. Lab. Med.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 3-14.

270. Sonographic appearance of focal thyroiditis [Text] / J.E. Langer, A. Khan, H.L. Nisenbaum [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2001. – Vol. 176, № 3. – P. 751-754.

271. St Germain, D.L. Minireview: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges [Text] / D.L. St Germain, V.A. Galton, A. Hernandez // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150, № 3. – P. 1097-1107.

272. Stagnaro-Green, A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis [Text] / A. Stagnaro-Green // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 334-342.

273. Steiner, C. Neurodermitis und Psoriasis: Was bringt die stationäre Therapie im Hochgebirgsklima mehr? [Atopic dermatitis and psoriasis: what is the benefit of inpatient high altitude climate therapy?] [Text] / C. Steiner // *Praxis (Bern 1994).* – 2009. – Vol. 98, № 23. – P. 1373-1376.

274. Study on Th17/Treg Cells and Cytokines in Hashimoto's Thyroiditis with Different Iodine Nutrition Status [Text] / C. Wang, Z. Mu, Y. Chen [et al.] // *Science Journal of Public Health.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 12-22.

275. Subclinical hypothyroidism and cognitive dysfunction in the elderly [Text] / F. Resta, V. Triggiani, G. Barile [et al.] // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 260-267.

276. Sweeney, L.B. Thyroiditis: An Integrated Approach [Text] / L.B. Sweeney, C. Stewart, D.Y. Gaitonde // *American Family Physician.* – 2014. – Vol. 90, № 6. – P. 389-396.

277. Syn, N.L. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting [Text] / N.L. Syn, M.W.L. Teng, T.S.K. Mok, R.A. Soo // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. e731-e741.

278. Tagoe, C.E. Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: the other autoimmune disease [Text] / C.E. Tagoe, A. Zezon, S. Khattri // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, № 6. – P. 1125-1129.

279. Talaei, A. The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial [Text] / A. Talaei, F. Ghorbani, Z. Asemi // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 22, № 5. – P. 584-588.

280. Tamargo, J. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide [Text] / J. Tamargo, J.Y. Le Heuzey, P. Mabo // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, № 5. – P. 549-567.

281. Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism [Text] / G. Brenta, M. Vaisman, J.A. Sgarbi [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 265-291.

282. Th17 cells in type 1 diabetes [Text] / S. Shao, F. He, Y. Yang [et al.] // *Cell Immunol.* – 2012. – Vol. 280, № 1. – P. 16-21.

283. Th17/Treg cells imbalance and GITRL profile in patients with Hashimoto's thyroiditis [Text] / Y. Liu, X. Tang, J. Tian [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 21674-21686.

284. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis [Text] / N.C. Bozkurt, B. Karbek, B. Ucan [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2013. – Vol. 19. – P. 479-484.

285. The association of cigarette smoking with serum TSH concentration and thyroperoxidase antibody [Text] / L. Mehran, A. Amouzgar, H. Delshad, F. Azizi // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2010. – Vol. 120. – P. 80-83.

286. The economic impact of changing levothyroxine formulations in difficult-to-treat hypothyroid patients: an evidence-based model [Text] / R. Elmor, W. Sandulli, C.A. Carter [et al.] // *Pharmacoeconomics*. – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 113.

287. The Economic Impact of Levothyroxine Dose Adjustments: the CONTROL HE Study [Text] / F.R. Ernst, P. Barr, R. Elmor [et al.] // *Clin. Drug. Investig.* – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 71-83.

288. The Effect of Levothyroxine and Selenium versus Levothyroxine Alone on Reducing the Level of Anti-thyroid Peroxidase Antibody in Autoimmune Hypothyroid Patients [Text] / A. Kachouei, H. Rezvanian, M. Amini [et al.] // *Adv. Biomed. Res.* – 2018. – Vol. 7. – P. 1.

289. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis [Text] / I. Ates, M.F. Arikan, M. Altay [et al.] // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2018. – Vol. 124, №4. – P. 351-356.

290. The effect of radioiodine treatment on the diseased thyroid gland [Text] / A.S. Riley, G.A.G. McKenzie, V. Green [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2019. – Vol. 95, № 12. – P. 1718-1727.

291. The effects of intermittent hypoxia training on hematological and aerobic performance in triathletes [Text] / D.J. Ramos-Campo, F. Martínez-Sánchez, P. Esteban-García [et al.] // *Acta Physiol. Hung.* – 2015. – Vol. 102, № 4. – P. 409-418.

292. The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women [Text] / S.P. Polovina, D. Miljic, S. Zivojinovic [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 54-61.

293. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis [Text] / P. Ihnatowicz, M. Drywień, P. Wątor, J. Wojsiat // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2020. – Vol. 27, № 2. – P. 184-193.

294. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey [Text] / M.P. Vanderpump, W.M. Tunbridge, J.M. French [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1995. – Vol. 43, № 1. – P. 55-68.

295. The Molecular Adaptive Responses of Skeletal Muscle to High-Intensity Exercise/Training and Hypoxia [Text] / J. Li, Y. Li, M.M. Atakan [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 656.

296. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway [Text] / S. Gardella, C. Andrei, D. Ferrera [et al.] // EMBO Rep. – 2002. – Vol. 3, № 10. – P. 995-1001.

297. The Prevalence, Incidence and Natural Course of Positive Antithyroperoxidase Antibodies in a Population-Based Study: Tehran Thyroid Study [Text] / A. Amouzegar, S. Gharibzadeh, E. Kazemian [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169283.

298. The role of HIF in immunity and inflammation [Text] / E.P. Cummins, C.E. Keogh, D. Crean, C.T. Taylor // Mol. Aspects Med. – 2016. – Vol. 47-48. – P. 24-34.

299. The Value of Strain Elastography in Predicting Autoimmune Thyroiditis [Text] / C.M. Cepeha, C. Paul, A. Borlea [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 874.

300. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell on Hashimoto's thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance [Text] / Y. Cao, X. Jin, Y. Sun, W. Wen // Autoimmunity. – 2020. – Vol. 53, № 1. – P. 35-45.

301. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes [Text] / R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. E920-924.

302. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis [Text] / T.H. Collet, D.C. Bauer, A.R. Cappola [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2014. – Vol. 99. – P. 3353-3362.

303. Thyroid Disrupting Chemicals [Text] / V. Calsolaro, G. Pasqualetti, F. Niccolai [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 2583.

304. Thyroid disturbance in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Shen, X.L. Wang, J.P. Xie [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2016. – Vol. 25. – P. 227-234.

305. Thyroid function and autoimmunity are associated with the risk of vertebral fractures in postmenopausal women [Text] / I. Lambrinoudaki, E. Armeni, P. Pliatsika [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 227-233.

306. Thyroid Function Disruptors: from nature to chemicals [Electronic Resource] / K.J. liveira, M.I. Chiamolera, G. Giannocco [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2018. – JME-18-0081. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1530/JME-18-0081>

307. Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution [Text] / S. Benvenga, A. Antonelli, R. Vita [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2015. – № 16. – P. 319-340.

308. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency [Text] / I.B. Pedersen, N. Knudsen, T. Jorgensen [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 2003. – Vol. 58. – P. 36-42.

309. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism [Text] / A. Carlé, P. Laurberg, N. Knudsen [et al.] // *Autoimmunity.* – 2006. – Vol. 39, № 6. – P. 497-503.

310. Thyroid volume in hypothyroidism due to autoimmune disease follows a unimodal distribution: evidence against primary thyroid atrophy and autoimmune thyroiditis being distinct diseases [Text] / A. Carle, I.B. Pedersen, N. Knudsen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – Vol. 94. – P. 833-839.

311. Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients With Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial [Text] / I. Guldvog, L.C. Reitsma, L. Johnsen [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 170, № 7. – P. 453-464.

312. Thyroid-stimulating hormone (TSH) is associated with 30-day mortality in hip fracture patients [Text] / E. Rapacki, J.B. Lauritzen, C.M. Madsen [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2021. – Vol. 47, № 4. – P. 1081-1087.

313. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice [Text] / J.M. Estrada, D. Soldin, T.M. Buckey [et al.] // *Thyroid*. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 411-423.

314. Tomer, Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics [Text] / Y. Tomer // *Annu. Rev. Pathol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 147-156.

315. Toward Optimized Practice (TOP) Endocrine Working Group. Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice [Electronic Resource]. – 2014. – Режим доступа: <https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Lists/CPGDocumentList/thyroid-guideline.pdf>.

316. Trace element levels in Hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism [Text] / M. Erdal, M. Sahin, A. Hasimi [et al.] // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 2008. – Vol. 123. – P. 1-7.

317. Trends in the prevalence of autoimmune thyroiditis in the leading private health-care provider in Poland [Text] / P. Jóźków, F. Lwow, M. Słowińska-Lisowska, M. Mędraś // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 497-503.

318. Tuter, T. Intermittent hypoxia-hyperoxic training as a new method of cardioprotection during coronary artery bypass surgery (Abstract) [Text] / T. Tuter, P. Kopylov // *Eur. Heart. J.* – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. ehx502.P2478.

319. Unstable Thyroid Function in Older Adults Is Caused by Alterations in Both Thyroid and Pituitary Physiology and Is Associated with Increased Mortality [Text] / J.S. Mammen, J. McGready, P.W. Ladenson, E.M. Simonsick // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27, № 11. – P. 1370-1377.

320. Vanderpump, M.P. The epidemiology of thyroid disease [Text] / M.P. Vanderpump // *Br. Med. Bull.* – 2011. – Vol. 99. – P. 39-51.

321. Virili, C. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? [Text] / C. Virili, M. Centanni // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 49. – P. 583-587.

322. Virmani, V. Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution [Text] / V. Virmani, I. Hammond // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 196, № 4. – P. 891-895.

323. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status [Text] / I.M.B. Botelho, A. Moura Neto, C.A. Silva [et al.] // *Endocrine J.* – 2018. – Vol. 65. – P. 1029-1037.

324. Vitamin D Treatment in Patients with Hashimoto's Thyroiditis may Decrease the Development of Hypothyroidism [Text] / B. Ucan, M. Sahin, M. Sayki Arslan [et al.] // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2016. – Vol. 86, № 1-2. – P. 9-17.

325. Wiersinga W.M. Hashimoto's Thyroiditis [Text] / W.M. Wiersinga // *Thyroid Diseases. Endocrinology* / Vitti P., Hegedüs L. (eds). – 2018. – Springer, Cham. – P. 205-247.

326. Wing, J.B. Multiple Treg suppressive modules and their adaptability [Text] / J.B. Wing, S. Sakaguchi // *Front. Immunol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 178.

327. World Health Organization. WHO model list of essential medicines [Electronic Resource]. – 2017. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf?ua=1>.

328. Yeh, H.C. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis [Text] / H.C. Yeh, W. Futterweit, P. Gilbert // *J. Ultrasound. Med.* – 1996. – Vol. 15, № 12. – P. 813-819.

329. Zakrzewska, E. Zalecenia dietetyczne w niedoczynności tarczycy przy współwystępowaniu choroby Hashimoto [Text] / E. Zakrzewska, M.D. Zegan, E.M. Michota-Katulaska // *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna.* – 2015. – Vol. 48, № 2. – P. 117-127.

330. Zheng, L. The role of the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of Graves' disease [Text] / L. Zheng, P. Ye, C. Liu // *Endocr. J.* – 2013. – Vol. 60, № 5. – P. 591-597.

331. Zimmermann, M.B. Iodine deficiency and thyroid disorders [Text] / M.B. Zimmermann, K. Boelaert // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 286-295.

332. Zimna, A. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies [Text] / A. Zimna, M. Kurpisz // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 549412.