

# Фактори ризику виникнення та прогресування автоімунних захворювань щитоподібної залози: систематичний аналіз даних за останнє 10-річчя

**В.І. Ткаченко, Я.А. Максимець**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Щитоподібна залоза (ЩЗ) є найсприйнятливішим до автоімунних процесів органом внаслідок негативного впливу екзо- та ендогенних чинників на тлі генетичної схильності. Різномічне вивчення факторів ризику виникнення та прогресування автоімунних захворювань ЩЗ (АІЗ ЩЗ) дасть можливість попередити швидко маніфестацію даної патології у пацієнтів з обтяженою спадковістю.

**Мета дослідження:** аналіз доступних літературних джерел щодо вивчення факторів ризику виникнення та прогресування АІЗ ЩЗ.

**Матеріали та методи.** Результати клінічних досліджень знаходили у базах даних JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library та PubMed за 2007–2017 рр. за ключовими словами, які мають відношення до факторів ризику АІЗ ЩЗ, незалежно від їхнього дизайну.

**Результати.** Проаналізовано 83 статті, в яких проводилося вивчення факторів ризику виникнення АІЗ ЩЗ, такі, як генетичні фактори, дефіцит мікроелементів та вітамінів, а також асоціації з вірусними та системними автоімунними захворюваннями та їхнє лікування. Частота та поширеність окремих факторів ризику АІЗ ЩЗ коливається у достатньо широких межах залежно від дизайну дослідження та кількості обстежених. Найчастіше випадки АІЗ ЩЗ були асоційовані зі спадковістю, особливо у двох наступних поколіннях (>77%), дефіцитом вітаміну D (>70% хворих), атрофічним гастритом (>75% випадків), зі зміною мікробіоцинозу кишечника (>60%). Менше значення мали такі фактори, як недостатність йоду (14,5%), селену (3,4%), куріння (15,4%), іонізуюче випромінювання (від 8,2% у I поколінні до 45,5% у III поколінні), вірусні захворювання та їхнє лікування.

**Заклучення.** Незважаючи на велику кількість досліджень, питання впливу факторів ризику на виникнення та прогресування автоімунних захворювань щитоподібної залози все ще залишається недостатньо вивченим.

**Ключові слова:** фактори ризику, автоімунні захворювання щитоподібної залози, автоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб.

За даними літератури, автоімунні захворювання зустрічаються у 3–8% населення світу [1]. Щитоподібна залоза (ЩЗ) є найсприйнятливішим органом до автоімунних процесів внаслідок негативного впливу екзо- та ендогенних чинників на тлі генетичної схильності [2]. Саме тому у структурі тиреоїдної патології автоімунні захворювання ЩЗ (АІЗ ЩЗ) посідають одне із провідних місць [3, 4]. До них належать автоімунний тиреоїдит (АІТ) та дифузний токсичний зоб (ДТЗ).

Дані літератури свідчать, що за останні 10 років в Україні захворюваність на АІТ збільшилася на 68%, а в перерахунку на 100 тис. населення – на 82% [5]. Поширеність АІТ коливається від 0,1% до 1,2% у дітей та 6–11% у жінок старше 60 років [6–9]. Пік захворюваності АІЗ ЩЗ припадає на працездатний вік та у 4–8 разів частіше спостерігається у жінок, ніж

у чоловіків [10–12]. Проте на сьогодні існує тенденція до зростання захворюваності, особливо в молодших вікових групах [8, 9]. Враховуючи багатфакторність та значну поширеність АІЗ ЩЗ в Україні, відсутність у літературі мета-аналізів, які б залучали усі можливі фактори ризику (ФР) та відсутність чітких рекомендацій щодо ефективних заходів профілактики, існує необхідність більш детального вивчення і систематизації даних щодо ролі ФР у виникненні даної патології.

**Мета дослідження:** провести систематичний аналіз доступних літературних джерел із вивчення факторів ризику виникнення та прогресування АІЗ ЩЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічні дослідження, необхідні для досягнення поставленої мети, знаходили у базах даних JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library та PubMed за 2007–2017 рр. за ключовими словами, які мають відношення до ФР АІЗ ЩЗ.

Критеріями включення були дослідження, в яких безпосередньо проводили оцінювання ФР АІЗ ЩЗ незалежно від їхнього дизайну. За наявності низки публікацій з подібною інформацією обиралася остання за часом публікація. Мінімальний об'єм вибірки для включення в аналіз не був встановлений. Усі визначені дані підсумовувалися шляхом систематичного аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті пошуку були знайдені 173 джерела літератури, з них відібрано для подальшого аналізу 83, які найбільше відповідали поставленій меті. Узагальнені дані при їхньому опрацюванні наведені у таблиці.

Суттєву роль у виникненні та прогресуванні АІЗ ЩЗ відіграють фактори, які можна поділити на дві групи: модифіковані та немодифіковані.

До немодифікованих факторів традиційно належить *генетична спадковість*, яка активно продовжує вивчатися вченими із різних країн світу. Результати багаторічних спостережень за тисячами родин у багатьох країнах світу довели, що АІТ є генетично зумовленим захворюванням [13–15]. Х. Yin та співавтори (2007) проаналізували ДНК жінок: 87 осіб із ДТЗ та 47 – з АІТ; у контрольну групу увійшли 58 здорових осіб. Достовірно визначили перехресну гетерозиготну Х-хромосомну інактивацію у 31 (27,6%) жінки із АІЗ ЩЗ, у той самий час як у контрольній групі цей показник був визначений лише у 5 (8,6%) осіб (p=0,004). Отримані дані свідчать, що Х-хромосома є вагомим ФР виникнення АІЗ ЩЗ у жінок [16].

За результатами досліджень низки вчених (D. Pastuszek-Lewandoska та співавтори, 2012; Y.H. Lee та співавтори, 2012; H. Qiu та співавтори, 2014; M. Zhang та співавтори, 2014), було виявлено, що на хромосомах 6 (6p21), 8 (8q24), 12 (12q22) та 13 (13q32) наявні локуси, асоційовані з АІТ [17–20].

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

### Дослідження факторів ризику виникнення АІЗ ЩЗ, які були включені до систематичного аналізу

Фактор ризику	Автор, рік	Кількість обстежених (Ч/Ж), ОГ, КГ	Частота АІЗ ЩЗ	Достовірність
<i>I. Генетичний фактор</i>				
Х-хромосомна спадковість	Х. Уїн та співавтори, 2007 [16]	ДТЗ – 87 (Ж); АІТ – 47 (Ж); КГ – 58 (Ж)	27,4% – АІЗ ЩЗ (28,6% – ДТЗ, 25,6% – АІТ). КГ – 8,2%*	p=0,004
Носійство алелей ALA(9)VAL гена SOD2 і C(262)T гена CAT	А.М. Мкртумян та співавтори, 2008 [23]	130 (120 – Ж; 10 – Ч)	4,6%	p<0,001
Поліморфізм А49G гена CTLA4	Ю.П. Нікітін та співавтори, 2008 [24]	206 (36 – Ч, 170 – Ж)	61,0% - носійство алелі GG у Ч із ДТЗ*. Обтяжений спадковий анамнез серед осіб із ДТЗ – 30,0%, із АІТ – 44,0%	p<0,05
Сімейна спадковість	Проспективне дослідження THEA, 2008 [25]	Ж – 790	77,3% – АІЗ ЩЗ у 2 – поколіннях*; 22,7% – АІЗ ЩЗ в 1 поколінні	p<0,05
	О.Д. Римар та співавтори, 2013 [14]	81 пацієнт, 40 родин	55,0% – АІТ у 2 поколіннях	p=0,001
	О.Д. Римар та співавтори, 2016 [26]	100 пацієнтів, 49 родин	22,5% – АІЗ ЩЗ протягом одного покоління (сибси), 77,5% – серед двох поколінь (батьки – діти). 66% – сімейні випадки АІТ, у 54% – АІТ в обох батьків	p=0,001
<i>II. Фізичні чинники зовнішнього середовища</i>				
Іонізуюче випромінювання	Ю.А. Дударева та співавтори, 2015 [29]	ОГ – 592 жінок. КГ – 275 жінок*	I покоління – 8,2%*, II покоління – 12,6%*, III покоління – 45,5%*	p=0,046* p=0,0001*
<i>III. Хімічні чинники зовнішнього середовища</i>				
Куріння	DanThyr, 2008 [34]	4649	АІТ: 15,4% – курці, 21,4% – некурці*	p<0,001
Дефіцит йоду	Aghini F. Lombardi, 2013 [41]	1148	19,5% – антитіла до ЩЗ; 14,5% – частота випадків АІТ	p<0,0001
Дефіцит селену	Q. Wu та співавтори, 2015 [48]	6152	АІТ: 2,2% Se-достатній регіон і 3,4% – Se-дефіцит*	p=0,007
Дефіцит вітаміну D	S. Kivity та співавтори, 2011 [57]	АІЗ ЩЗ – 50; неАІЗ ЩЗ – 42; КГ – 98	72,0% при АІЗ ЩЗ 52,0% при неАІЗ ЩЗ*; 30,6% – у здорових*	p<0,05*; p<0,001*
	G. Tamer та співавтори, 2011 [58]	161	92% хворих із АІТ мали дефіцит вітаміну D	p<0,0001
	J. Wang та співавтори, 2015 [55]	Недостатність: ОГ – 1782 особи із АІЗ ЩЗ, КГ – 1821. Дефіцит: ОГ – 944 із АІЗ ЩЗ, КГ – 1035	Недостатність vit D – 94,8%*; дефіцит vit D – 73,0%*	p<0,01
Інтерферонотерапія	I.A. Боброва, 2010 [66]	119 хворих із ХВГ С	17,6% випадків АІЗ ЩЗ із різними варіантами перебігу	
	J. Krupinska та співавтори, 2011 [67]	149 хворих із ХВГ С	17,14% (24 хворих) – підвищення титру АТ-ТПО під час терапії*	
<i>IV. Біологічні чинники</i>				
Людський парвовірус В19	H.W. Lehmann та співавтори, 2008 [72]	73	12,0% - АІТ*	p<0,03
Вірусні гепатити В і С	D.A. Zarebska-Michaluk та співавтори, 2010 [74]	210	16,2% – АІЗ ЩЗ	
	Xiao-Rong Mao та співавтори, 2014 [76]	1012	14,4-28,2% – АІТ (коливання частоти залежать від регіону)	p<0,05
	Л.П. Мазур, 2014 [62]	46	26,1% – підвищення рівня АТ-ТПО	
	Ж.З. Шауменова, 2013	48	100% – АІТ із різними варіантами перебігу*	
ВІЛ-інфекція	К. Morohoshi та співавтори (2011) [70]		2,6% ВІЛ-позитивних хворих мали АІТ	
	L. Iordache та співавтори, 2014	52	11,5% (n=6) – АІЗ ЩЗ	
Мікробіоценоз кишечника	О.П. Кісельова та співавтори, 2010 [79]	35 зразків крові	71,0% – Bifidobacterium bifidum 79,0% і 63,0% Lactobacillus plantarum B-01*	
Ревматоїдний артрит	R.J. Cardenas та співавтори, 2012 [80]	800	9,8% – АІЗ ЩЗ, 37,8% – АТ-ТПО	
	M. Przygodzka та співавтори, 2009 [81]	100	16,0% випадків АІЗ ЩЗ*	
Атрофічний гастрит	E. Lahner та співавтори, 2008 [83]	319	169 осіб із патологією ЩЗ; 75,7% – АІЗ ЩЗ*	p=0,01

Примітки: \* – пояснення у тексті; Ч – чоловіки, Ж – жінки; ОГ – основна група, КГ – контрольна група.

У. Томеґ та У. Ван визначили гени-кандидати, які можуть зумовлювати розвиток АІЗ ЩЗ. Їх можна розподілити на три типи:

- тиреоїдспецифічні гени;
- гени системи HLA, а саме: HLA-B8, HLA-DR3 та HLADR5;
- не-HLA імунорегуляторні гени, а саме: CTLA4, RTPN22 [21, 22].

А.М. Мкртумян та співавтори (2008) обстежили 130 пацієнтів (120 жінок та 10 чоловіків) віком 27–73 років та отримали достовірне підвищення антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) у групі пацієнтів із генотипом Val/Val (n=6) гена SOD2 (p<0,001), а для гена CAT статистично значущих змін не спостерігалося. Отримані результати свідчать, що у носіїв генотипу Val/Val існує підвищений ризик виникнення АІЗ ЩЗ [23].

У той самий час Ю.П. Нікітін та співавтори (2008) виявили достовірну асоціацію ДТЗ з поліморфним маркером А49G гена CTLA4 (p<0,05) і гендерну різницю у частоті алелей А49G гена CTLA4: у чоловіків із ДТЗ гомозиготний генотип GG зустрічався достовірно частіше, ніж у здорових (34% і 13% відповідно), як і носійство алелі GG (61% і 41% відповідно), хоча серед жінок достовірної закономірності не виявлено. Серед осіб із АІТ достовірної різниці у частоті генотипів і алелей поліморфізму А49G гена CTLA4 порівняно з контрольною групою виявлено не було. Проте у жінок визначено асоціацію носійства алеля Т поліморфізму С1858Т гена RTPN22 з підвищеним ризиком розвитку АІТ.

При порівняльному аналізі статеві-вікових та клініко-лабораторних характеристик пацієнтів із АІЗ ЩЗ визначено, що у кожного третього пацієнта є обтяжений сімейний анамнез щодо захворювання ЩЗ: серед осіб із ДТЗ – 30%, із АІТ – 44% [24].

Згідно з результатами проспективного дослідження THEA (2008), при обстеженні 790 жінок першого і другого ступеня спорідненості, які мали АІЗ ЩЗ, було достовірно виявлено, що відсоток випадків АІЗ ЩЗ в обох поколіннях був значно вищий, ніж в одному з поколінь (77,3% та 22,7% відповідно; p<0,05) та асоціювався з вищим рівнем АТ-ТПО [25]. З іншого боку, російські вчені О.Д. Римар та співавтори (2016) при спостереженні 49 родин (100 осіб), в яких члени сімей першої лінії спорідненості мали АІЗ ЩЗ, визначили, що в 11 (22,5%) сім'ях АІЗ ЩЗ простежувалися протягом одного покоління (серед сибсів), а у 38 сім'ях (77,5%; p=0,001) – серед двох поколінь (батьки – діти); серед сімейних випадків АІЗ ЩЗ переважали пацієнти із АІТ – 66%, у групі сибсів АІТ був в обох родичів у 54% сімей [14, 26].

Модифіковані фактори можна поділити на ендегенні та екзогенні. До екзогенних факторів належать фізичні, біологічні, хімічні чинники. Ендегенні фактори включають супутні захворювання, гормональний фон, нервово-психічне перевантаження та стрес.

Серед *екзогенних фізичних факторів* особливу увагу слід звернути на іонізуюче випромінювання, наприклад внаслідок радіаційних аварій (Хіросіма та Нагасакі, Фукусіма, Чорнобильська катастрофа). Існують дані, що реалізація негативного впливу іонізуючого випромінювання на ЩЗ та вираженість негативних змін залежать не лише від дози та тривалості опромінення, а й від наявності додаткових зовнішніх (вміст йоду у харчових продуктах та питній воді) та внутрішніх (вік, стать, спадковість) факторів [27]. На сьогодні констатують віддалений стохастичний ефект Чорнобильської аварії та ріст захворюваності на АІЗ ЩЗ в осіб, яким на момент аварії було менше 18 років [28].

Ю.А. Дударева та співавтори (2015) обстежили три покоління жінок. Основні групи становили 592 жінки (233 – І покоління жінок, які піддалися опроміненню в анамнезі, 247 – II покоління, 112 – III покоління), контрольні групи – 275 жінок без радіаційного впливу (96 – I покоління, 126 – II по-

коління, 53 – III покоління). Вчені виявили, що у жінок, які піддавалися опроміненню та у їхніх наступних поколіннях частота випадків АІЗ ЩЗ була значно вищою, ніж у жінок із контрольної групи. Так, у I покоління жінок, які піддавалися іонізуючому випромінюванню АІЗ ЩЗ зустрічалися на 74,4% частіше на відміну від I покоління контрольної групи (8,2% і 2,1% відповідно; p=0,046). АІЗ ЩЗ у 68,3% спостерігалися частіше у II покоління жінок, які були опромінені, ніж у контрольній групі (12,6% і 4,0% відповідно; p=0,046). Тенденція до збільшення кількості випадків АІЗ ЩЗ зберігалася і у III покоління жінок, бабусі яких піддавалися опроміненню, порівняно із контрольною групою (45,5% і 9,4% відповідно; p=0,0001) [29]. Такі результати можуть бути пов'язані як із успадкуванням Х-хромосоми так і генетичного матеріалу, який відповідає за виникнення АІЗ ЩЗ.

До *хімічних ФР* виникнення АІЗ ЩЗ належать синтетичні речовини та елементи природного походження. Синтетичні хімічні сполуки, такі, як поліаромні гідроксидкарбонати, полібромінатні та поліхлоридні біфеноли, перхлорати, тіоціаніти та нітрати, входять до складу гербіцидів, інсектицидів, дезінфектантів, батарейок, є продуктами горіння тютюну, пластику, продуктів нафти тощо [30]. Усі вони містяться у повітрі, питній воді, ґрунті, продуктах харчування. Перхлорати, тіоціаніти та нітрати є конкурентними інгібіторами йоду, що порушують функцію ЩЗ [31].

Dr. N. Elizabeth Pearce (2009), проаналізувавши 14 проспективних досліджень із впливу факторів зовнішнього середовища, а саме ізофлавоноїдів, у дорослих на розвиток АІЗ ЩЗ, не виявила достовірних результатів [32]. Аналогічних висновків дійшли вчені із США (Н. Below та співавтори, 2008) при вивченні ефекту дії нітратів на ЩЗ [33].

Тютюновий дим містить ціаніди, які метаболізуються до тіоціанідів. Тіоціаніди також є метаболітами ціагенних глікозидів, які містяться у маніюці, капусті, ріпі, броколі, брюсельській та цвітній капусті. Згідно з результатами проспективного когортного дослідження (DanThug, 2008), під час спостереження 4649 осіб 18–65 років було встановлено, що у щоденних курців (n=1542) рівень АТ-ТПО був достовірно нижчий, ніж в осіб, які не курять (15,4% і 21,4% відповідно; p<0,001) [34]. Аналогічні дані незалежно один від одного отримали G. Efraimidis та співавтори (2011) та D. Rendina та співавтори (2015) [35–36].

На підставі проведеного мета-аналізу M. Wilmar Wiersinga (2013) зроблено узагальнення, що куріння має дозозалежний вплив на розвиток АІТ та ДТЗ, причому при АІТ зменшує його прояви, а при ДТЗ – навпаки посилює [37]. Даний ефект може бути пов'язаний з активацією нікотинних рецепторів на імунних клітинах [38]. До такого самого висновку дійшли J. Thornton та співавтори (2007) під час аналізу 15 досліджень із вивчення впливу тютюнопаління на стан пацієнтів із ДТЗ. Визначено, що у пацієнтів із ДТЗ, які курять, частіше розвиваються та важче перебігає ДТЗ та тиреотоксична офтальмопатія, вони мають затяжний перебіг та нижчу терапевтичну відповідь на лікування, ніж пацієнти із ДТЗ, які не курять [39]. Отже, необхідно детально вивчати статус куріння пацієнтів і обов'язково попереджати пацієнтів про можливі ризики.

Зниження надходження йоду до організму людини зумовлює розвиток ендемічного нетоксичного вузлового зоба та ДТЗ [39]. Роль дефіциту йоду у генезі наведених захворювань є загально визнаною, а механізми розвитку добре відомі та вивчені [40]. У результаті 15-річного спостереження за 1148 особами, які погодилися на добровільну йодну профілактику (1995–2010 рр.), був зафіксований позитивний ефект – зменшилася частота випадків дифузного зоба. Проте виявлені у сироватці крові антитіла до ЩЗ (19,5% у 2010 р. проти 12,6% у 1995 р.; p<0,0001) і поширеність АІТ (14,5% проти 3,5%; p<0,0001) були більш часті у 2010 р., ніж у 1995 р. [41].

З іншого боку, не тільки недостатність, а й надлишок йоду може спричинити виникнення АІЗ ЩЗ, механізм дії якого проявляється за рахунок зниження транспорту йоду та відповідно його концентрації у ЩЗ. Це явище називають блок Вольфа–Чайкова [39, 40]. Відомо, що в регіонах із високим споживанням йоду частота АІТ значно вища (наприклад, в Японії), а в країнах, де активно проводилась боротьба з йододефіцитом, захворюваність на АІТ зросла (наприклад, в Японії, Греції) [42].

Концепція зв'язку між надходженням йоду із їжею та розвитком АІЗ ЩЗ була сформована у результаті тривалих епідеміологічних спостережень, які дозволили встановити наявність високої частоти випадків АІЗ ЩЗ у регіонах із достатнім рівнем забезпечення йоду порівняно із йододефіцитними (89,5% і 34,2% відповідно) [43, 44]. Проте дане питання потребує детальнішого вивчення, оскільки результати досліджень є суперечливими [39, 43, 45].

Недостатнє забезпечення селеном (Se) зареєстровано практично в усіх регіонах України [46, 47]. Q. Wu та співавтори (2015) при обстеженні 6152 пацієнтів виявили, що кількість випадків АІТ достовірно була нижча у регіоні із нормальним забезпеченням Se, ніж у регіоні зі зниженим забезпеченням (2,2% і 3,4% відповідно;  $p=0,007$ ). Серед випадків ДТЗ залежно від регіону достовірної різниці не спостерігалось [48].

Дослідження останніх років довели, що призначення сполук Se сприяє покращанню перебігу АІЗ ЩЗ, що дозволило визначити Se-вмісні препарати одними з найбільш перспективних для лікування тиреопатій автоімунного генезу. Інтегральне оцінювання впливу Se було проведено в мета-аналізі 16 контрольованих випробувань J. Wichman та співавторів (2016), результати якого показали, що завдяки застосуванню сполук Se у хворих, які вже отримували замісну терапію левотироксинам, відбувається значне достовірне зниження рівнів АТ-ТПО вже через 3 міс ( $p<0,0001$ ), у той час як рівні антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) зазнавали статистично значущого зниження тільки через 12 міс від початку лікування [49].

Проте за результатами опублікованого Кокранівського систематичного огляду, який включав 4 дослідження з оцінювання ефективності Se у пацієнтів із АІТ, неможливо зробити однозначний висновок з приводу використання Se при АІТ, дане питання потребує подальшого дослідження [50]. Як показали результати досліджень в декількох країнах незалежно один від одного (К.Н. Winther та співавтори, 2015; J. Calissendorff та співавтори, 2015; Е.А. Шабалина та співавтори., 2016; М. Leo та співавтори, 2017), Se-вмісні препарати, як одна із складових терапій ДТЗ, можуть знижувати рівень тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного  $T_4$  вже через 3 міс від початку лікування, а також зменшувати прояви тиреотоксикозу [51–53]. Враховуючи наведені вище дані, необхідно продовжувати поглиблене вивчення ефектів Se на перебіг АІЗ ЩЗ.

Мета-аналіз щодо взаємозв'язку між вітаміном D (vit D) та виникненням АІЗ ЩЗ, проведений на основі 20 досліджень китайськими вченими, включав 3603 особи, з яких 1782 особи мали АІЗ ЩЗ, а 1821 увійшли у групи контролю. Достовірно у 94,8% ( $p<0,01$ ) обстежених із АІЗ ЩЗ був знижений рівень 25(ОН)D порівняно з групою контролю. Для визначення дефіциту vit D у пацієнтів із АІЗ ЩЗ було проаналізовано 9 досліджень, які включали 994 особи із АІЗ ЩЗ та 1035 осіб групи контролю. На основі аналізу достовірно визначено, що дефіцит 25(ОН)D був у 73% ( $p<0,01$ ) хворих із АІЗ ЩЗ порівняно з контрольною групою [55].

F. Baeke та співавтори (2010) встановили, що дефіцит vit D поєднується не тільки із АІЗ ЩЗ, а також із системними автоімунними захворюваннями, а додаткове призначення vit D запобігає їхній маніфестації або розвитку [56]. S. Kivity та співавтори (2011), порівнюючи між собою групи пацієнтів: 50 осіб із АІЗ ЩЗ; 42 – із неавтоімунними захворюваннями ЩЗ та 98 здорових осіб, виявили, що у 72% хворих із АІЗ ЩЗ

рівень 25(ОН)D був нижче 10 нг/мл і корелював з наявністю АТ-ТПО ( $p=0,01$ ). У той самий час у групі з неавтоімунними захворюваннями ЩЗ дефіцит 25(ОН)D фіксували у 52% ( $p<0,05$ ), а в групі здорових – лише у 30,6% ( $p<0,001$ ).

На підставі отриманих даних висунуто гіпотезу, що vit D бере участь у патогенезі АІЗ ЩЗ [57]. G. Tamer та співавтори (2011) провели дослідження, яке включало 161 хворого із АІТ, і виявили, що поширеність недостатності 25(ОН)D становила 92%, що було достовірно вище, ніж у здорових осіб (63%;  $p<0,0001$ ), ступінь недостатності 25(ОН)D був вищим у пацієнтів із АІТ та явним гіпотиреозом (94%) чи субклінічним гіпотиреозом (98%), ніж у пацієнтів із еутиреозом (86%), але різниця не була статистично значуща ( $p=0,083$ ) [58].

G.E. Krassas та співавтори (2007) виявили, що найменшу кількість випадків АІЗ ЩЗ діагностують у період липень–жовтень, коли концентрація vit D у сироватці крові найвища, і навпаки, збільшення частоти АІЗ ЩЗ наступав у період січень–березень, коли його концентрація мінімальна [59].

Виникнення АІЗ ЩЗ може бути індуковане специфічними препаратами, такими, як літій, антиаритмічні препарати (аміодарон, кордарон), радіоїодтерапія, інтерферони [60–62], інтерлейкін-2, препарати антиретровірусної терапії [30, 32]. Деякі препарати, такі, як літій, самостійно не зумовлюють розвиток АІЗ ЩЗ, проте можуть прискорювати автоімунний процес, порушуючи функції ЩЗ.

Антиаритмічні препарати, такі, як аміодарон та кордарон, мають серйозну побічну дію на функцію ЩЗ, провокуючи виникнення АІЗ ЩЗ у 15–20% пацієнтів, які їх вживають [63]. Аміодарон (кордарон), як препарат, що містить понад 1 г йоду, може спричиняти розвиток різних патологічних станів ЩЗ, у тому числі автоімунного генезу: тиреотоксикоз – 15,8%, субклінічний тиреотоксикоз – 1,5%, субклінічний гіпотиреоз – 18%, гіпотиреоз – 1,5%, еутиреоїдна гіпертироксинемія – 15,1%. Розвиток АІЗ ЩЗ пов'язують із тим, що надмірне вживання йоду зумовлює підвищене йодування тиреоглобуліну та зміни його імуногенних властивостей [60].

Практично встановлено, що у 1/3 пацієнтів, які отримували  $\alpha$ -інтерферон, спостерігалася дисфункція ЩЗ [64], яку називають цитокініндукованою тиреопатією (ЦІТ). Відомо, що 10% від всіх ЦІТ становить ДТЗ, при якому розвивається справжній тиреотоксикоз внаслідок гіперфункції ЩЗ, індукованої стимулюючими антитілами [60].

М.З. Давитадзе (2016) визначив, що частота дисфункції ЩЗ у хворих із розсіяним склерозом, які отримують  $\beta$ -IFN-1b, становила від 8,3% до 33%, проте з іншого боку, розсіяний склероз сам по собі є фактором ризику виникнення АІЗ ЩЗ [72]. Тому даний взаємозв'язок інтерферонотерапії та автоімунних захворювань продовжує активно вивчатися. У дослідженні І.А. Бобрової (2010) взяли участь 119 хворих на активну форму хронічного вірусного гепатиту С RNA+(ХВГ С) без патології ЩЗ віком від 19 до 66 років. Було встановлено, що на тлі противірусної терапії ХВГ С у 17,6% випадків діагностовано ЦІТ із підвищенням рівня АТ-ТПО із різними варіантами перебігу, а у 32,8% пацієнтів спостерігалось ізольоване транзиторне непрогресуюче підвищення рівня АТ-ТПО без порушення функції ЩЗ [66].

У 2011 р. дослідники з Польщі обстежили 149 пацієнтів віком 18–70 років із ХВГ С, у 24 (17,14%) з них спостерігалось підвищення титру АТ-ТПО під час вживання інтерферону [67]. Отже, підсумовуючи проаналізовані дані, можна стверджувати, що у близько 20% осіб, які отримують інтерферонотерапію, може спостерігатися клінічно значуще підвищення АТ-ТПО та розвиватися ЦІТ.

До біологічних ФР виникнення АІЗ ЩЗ слід включити широкий спектр вірусів та бактерій, а також деякі хронічні захворювання. Встановлено зв'язок між виникненням АІЗ ЩЗ та низкою вірусів: Т-лімфотропний вірус людини-1, простий вірус герпесу, Епштейн-Барр вірус, ентеровіруси, ВІЛ, красну-



ха та вірус паротиту [68], ВІЛ/СНІД [69], вірусні гепатит В і С, людський парвовірус В19 (ЛПВ В19) та *Yersinia enterocolitica* [70, 71]. Н.В. Lehmann та співавтори (2008) виявили ДНК ЛПВ В19 у 12% із 73 обстежених хворих з АІТ на відміну від здорових (3%;  $p < 0,03$ ) [78].

Частоту виникнення АІЗ ШЦЗ при вірусних гепатитах вивчала велика кількість вчених. Так, А. Antonelli зі співавторами (2008) визначили, що у хворих на ХВГ С рівень АТ-ТГ був підвищений у 17%, а АТ-ТПО – у 21% хворих [73]. D.A. Zarebska-Michaluk (2010) спостерігала випадки АІЗ ШЦЗ у 16,2% хворих на ВГС [74]. Ж.З. Шауменова (2013) встановила діагноз АІТ із різними варіантами перебігу у 100% обстежуваних із вірусними гепатитами В і С [75]. Xiao-Rong Mao та співавтори (2014) під час проведення обстеження пацієнтів із ХВГ С у 14,4–28,2% випадках (залежно від регіону) виявили АІТ із різними варіантами перебігу [76]. Л.П. Мазур (2014) під час ретроспективного опрацюванні історії хвороб пацієнтів із ХВГ С у 26,1% виявила достовірне зростання титру АТ-ТПО ( $p < 0,05$ ), серед яких у 6,5% хворих був встановлений діагноз АІТ, у зв'язку із наявністю специфічної УЗ-картини ШЦЗ [62]. Отримані дані свідчать про досить високу частоту недиагностованої клінічно важливої патології ШЦЗ, яка може впливати на перебіг вірусних гепатитів.

Усе більша кількість вчених демонструє взаємозв'язок між ВІЛ та АІЗ ШЦЗ. Згідно з результатами дослідження К. Morohoshi та співавторів (2011), АІТ зустрічався у 2,6% випадків у ВІЛ-позитивних пацієнтів [70]. L. Iordache та співавтори (2014) при обстеженні 52 ВІЛ-інфікованих пацієнтів у 6 з них виявили АІЗ ШЦЗ [77].

Існують дослідження щодо виникнення АІЗ ШЦЗ на тлі зміни складу мікробіоти тонкого кишечника [78]. О.П. Кісельова та співавтори (2010) встановили, що частота антитіл до *Bifidobacterium bifidum* 791 і *Lactobacillus plantarum* В-01 у зразках сироватки крові, які містять підвищений рівень АТ-ТПО ( $n=35$ ), становила 71% та 63% відповідно, у той самий час, як вірогідність виявлення антитіл до наведеної специфічності у зразках сироватки крові без підвищення АТ-ТПО ( $n=69$ ) не перевищувала 36% та 27% відповідно. Наведені дані у два рази вищі відповідних значень цього показника сироватки крові здорових осіб [79].

Існує низка досліджень, в яких достовірно визначають поєднання системних аутоімунних захворювань із АІЗ ШЦЗ. Так, у найбільшій колумбійській когорті, яка містила 800 хворих із РА (81,3% – жінки, середній вік яких становив 51,9 року), АІЗ ШЦЗ зустрічалися у 9,8%, підвищення рівня АТ-ТПО – у 37,8%, а АТ-ТГ – у 20,8% випадків [80]. М. Przygodzka та співавтори (2009) та S. McCou та співавтори (2012) не вияви-

ли статистично значущої різниці частоти випадків АІЗ ШЦЗ серед пацієнтів із РА та у здорових осіб [81, 82]. Edith Lahner (2008) при обстеженні 319 пацієнтів із атрофічним гастритом, достовірно виявив ( $p=0,01$ ) патологію ШЦЗ у 169 осіб, 75,7% від яких становили АІЗ ШЦЗ. Значна поширеність АІЗ ШЦЗ у хворих із атрофічним гастритом (40%) свідчить про те, що цих пацієнтів варто одразу обстежувати на наявність патології ШЦЗ [83]. Активно вивчається частота випадків АІЗ ШЦЗ при цукровому діабеті 1-го типу та розсіяному склерозі.

Накопичені численні дані, які свідчать про поєднання мастопатії із захворюваннями ШЦЗ. Актуальність порушення функції ШЦЗ при доброякісних захворюваннях грудної залози (гіпотиреоз на тлі вузлового зобу – 13,9%, АІТ – 34,7%, дифузного збільшення ШЦЗ – 19,4% у жінок у пре- та менопаузальний період) в останні роки досить зростає та активно вивчається [84].

Емоційний стрес і захворювання нервової системи можуть зумовлювати зміни функціонального стану ШЦЗ, що призводить до порушень гормональної рівноваги в організмі. У пацієнтів з первинним гіпотиреозом у 40% випадків присутній підвищений рівень пролактину. О. Wawschinek визначає, що в групі жінок з мастопатією наявна тяжка і виражена ступінь йододефіциту у 19,8% жінок, помірна йоднедостатність встановлена у 37%. У 9,9% обстежених виявлено підвищення споживання йоду (показник йодурії більше 200 мкг/л) [85]. Усе це може спровокувати виникнення АІЗ ШЦЗ.

М.Є. Кудайбергенова встановила, що зміна рівня гормонів ШЦЗ спричинює порушення енергетичного балансу і стану імунної, вегетативної та нервової систем, які є єдиною нейроендокринною регуляцією організму [86].

## ВИСНОВКИ

Частота та поширеність окремих факторів ризику аутоімунних захворювань щитоподібної залози (ШЦЗ) коливається у достатньо широких межах залежно від дизайну дослідження та кількості обстежених. Найчастіше випадки аутоімунних захворювань ШЦЗ були асоційовані зі спадковістю, особливо у двох наступних поколіннях (>77%), з дефіцитом вітаміну D (>70% хворих), атрофічним гастритом (>75% випадків), зі зміною мікробіоцинозу кишечника (>60%) пацієнтів. Менше значення мали такі фактори, як недостатність йоду (14,5%), селену (3,4%), тютюнопаління (15,4%), іонізуюче випромінювання (від 8,2% у I покоління до 45,5% – у III покоління), вірусні захворювання та їх лікування. Незважаючи на велику кількість досліджень, питання впливу факторів ризику на виникнення та прогресування аутоімунних захворювань ШЦЗ все ще залишається недостатньо вивченим.

## Факторы риска возникновения и прогрессирования аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: систематический анализ данных за последние 10-летие В.И. Ткаченко, Я.А. Максимец

Щитовидная железа (ЩЖ) – наиболее восприимчивый к аутоиммунным процессам орган вследствие негативного действия экзо- и эндогенных факторов на фоне генетической предрасположенности. Разностороннее изучение факторов риска возникновения и прогрессирования аутоиммунных заболеваний ЩЖ (АИЗ ЩЖ) дает возможность предупредить быстрю манифестацию данной патологии у пациентов с отягощенной наследственностью.

**Цель исследования:** анализ доступных литературных источников по изучению факторов риска возникновения и прогрессирования АИЗ ЩЖ.

**Материалы и методы.** Результаты клинических исследований были найдены в базах данных JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library та PubMed за 2007–2017 гг. по ключевым словам, которые имеют отношение к факторам риска АИЗ ЩЖ, независимо от дизайна.

**Результаты.** Проанализированы 83 статьи, в которых изучались факторы риска возникновения АИЗ ЩЖ, такие, как генетические факторы, дефицит микроэлементов и витаминов, а также ассоциации с вирусными и системными аутоиммунными заболеваниями и их лечение. Частота и распространенность отдельных факторов риска АИЗ ЩЖ определяется в достаточно широких границах в зависимости от дизайна исследования и количества обследуемых. Чаще всего случая АИЗ ЩЖ были ассоциированы с наследственностью, особенно у двух следующих поколений (>77%), дефицитом витамина D (>70% пациентов), атрофическим гастритом (>75% случаев), со сменой микробиоциноза кишечника (>60%). Менее значимы были такие факторы, как: недостаточность йода (14,5%), селена (3,4%), курение (15,4%), ионизирующее облучение (от 8,2% в I поколении до 45,5% в III поколении), вирусные заболевания и их лечение.

**Заключение.** Несмотря на большое количество исследований, вопрос влияния факторов риска на возникновение и прогрессирование аутоиммунных заболеваний щитовидной железы все еще остается недостаточно изученным.

**Ключевые слова:** факторы риска, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб.

**Risk factors of the occurrence and progression of autoimmune thyroid diseases: a systematic analysis of the data over the last 10-year**  
**V. Tkachenko, Y. Maksymets**

The thyroid gland is the most acceptable organ for autoimmune processes due to the negative effects of exogenous and endogenous factors on the background of genetic predisposition. A multifaceted study of the risk factors of the occurrence and progression of autoimmune thyroid diseases (AITD) will prevent the rapid manifestation of this pathology in patients with problematic heredity background.

**The objective:** to conduct a systematic analysis of available literature sources for the study of the risk factors of the occurrence and progression of AITD.

**Materials and methods.** Clinical trials were found on the JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library and PubMed databases for the 2007-2017 for keywords related to the risk factors and AITD without regard to their design.

**Results.** The analyze of 83 articles in which the risk factors for the occurrence of AITD were studied. During the last 10 years, more attention was paid to the study of such factors as a genetic, microelements and vitamins, as well as associations with viral and systemic autoimmune diseases and their treatment. Frequency and prevalence of individual risk factors for AITD varies widely enough, depending on the design of the study and the number of subjects surveyed. In most cases, AITDs were associated with heredity, especially in the two following generations (>77%), vitamin D deficiency (>70% of patients), atrophic gastritis (>75% of cases), changes of the intestine microbionosis (>60%). Less important were factors such as iodine deficiency (14,5%), selenium (3,4%), tobacco smoking (15,4%), ionizing radiation (from 8,2% in the first generation to 45,5% in III generations), viral diseases and their treatment.

**Conclusions.** Despite the large number of studies, the issue of the impact of risk factors of the occurrence and progression of AITD still remains poorly understood.

**Key words:** risk factors, autoimmune thyroid diseases, autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter.

**Сведения об авторах:**

**Ткаченко Виктория Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: [wtk@ukr.net](mailto:wtk@ukr.net)

**Максимец Яна Анатольевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Маринкин И.О. и др. Влияние гормональной контрацепции у женщин на течение аутоиммунного тиреоидита // Клиническая медицина. – 2015. – № 3. – С. 8.
2. Пашковська Н.В. Селен та автоімунні захворювання щитоподібної залози // Практикуючому ендокринологу. – 2017. – 13, № 1. – С. 33–38.
3. Kawashima A., Tanigawa K., Akama T. et al. Innate immune activation and thyroid autoimmunity. J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – № 96. – P. 3661–71.
4. Luo Y., Kawashima A., Ishido Y. et al. Iodine Excess as an Environmental Risk Factor for Autoimmune Thyroid Disease // Int J Mol Sci. – 2014. – № 15 (7). – P. 12895–912.
5. Кравченко В.І., Постол С.В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – 35, – № 3. – С. 26–31.
6. Чекаліна Н.І., Казаков Ю.М., Петров Є.Є. Сучасні уявлення про аутоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2012. – 12, № 4. – С. 229–232.
7. Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Герасименко О.Н. Хронический аутоиммунный тиреоидит у детей // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – 16, №1. – С. 34–38.
8. Власенко М.В. Аутоиммунный тиреоидит у подростков. В кн.: 100 избранных лекций по эндокринологии. – Харьков, 2009. – С. 372–378.
9. Рымар О.Д., Муштафина С.В., Симонина Г.И. Эпидемиологические исследования йодного дефицита и тиреоидной патологии в крупном центре Западной Сибири 1995–2010 гг. (на примере г. Новосибирска) // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2012. – 8, № 2. – С. 50–54.
10. Харченко В.П., Котляров П.М., Могучов М.С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. – М., 2007. – С. 232.
11. Ваганова Г.Р. Разработка и внедрение в клиническую практику новых алгоритмов диагностики аутоиммунного тиреоидита: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Казань, 2007. – С. 29.
12. URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.home>
13. Dittmar M., Libich C., Brenzel T. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases // Hormone and Metabolic Research. – 2011. – № 43. – P. 200–204.
14. Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2013. – 9, № 3. – С. 39–45.
15. Пьянкова А.К., Максимов В.Н., Рымар О.Д. Полиморфизм с(-1)г гена cd40, связь с семейными случаями аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2013. 9, №3. С. 45-50.
16. Yin X. et al. X Chromosome Inactivation in Patients with Autoimmune Thyroid Disease. Autoimmunity, Part B Novel Applications of Basic Research. – 2007. – № 1110. – P. 193–200.
17. Pastuszek-Lewandoska D., Sewerynek E., Domanska D. et al. CTLA-4 gene polymorphisms and their influence on predisposition to autoimmune thyroid diseases (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) // Arch. Med. Sci. – 2012. – 8, № 3. – P. 415–421.
18. Lee Y.H, Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. CTLA-4 and TNF- $\alpha$  promoter-308 A/G polymorphisms and ANCA-associated vasculitis susceptibility: a meta-analysis // Mol. Biol. Rep. – 2012. – 39, № 1. – P. 319–326.
19. Qiu H., Tang W., Yin P. et al. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphism and Hashimoto's thyroiditis susceptibility: a meta-analysis // Endocrine. – 2014. – 45, № 2. – P. 198–205.
20. Zhang M., Ni J., Xu W.D. Association of CTLA-4 variants with susceptibility to inflammatory bowel disease: a meta-analysis // Hum. Immunol. – 2014. – 75, № 3. – P. 227–233.
21. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future // Thyroid. – 2010. – № 20 (7). – P. 715–725. doi: <http://10.1089/thy.2010.1644>.
22. Ban Y. Genetic factors of autoimmune thyroid diseases in Japanese. Autoimmune Dis. 2012. 2012:236981. doi: <http://10.1155/2012/236981>.
23. Мкртумян А.М., Зербалиева С., Носиков В.В. Ассоциация полиморфных маркеров ALA(9)VAL гена SOD2 и C(262)T гена CAT с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2008. – 4, № 1. – С. 53–58.
24. Никитин Ю.П., Рымар О.Д., Максимов В.Н. Полиморфизм A49G гена цитотоксического Т-лимфоцитсвязанного иммуноглобулина 4 (CTLA4), связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в популяции Новосибирска // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2008. – 4, № 1. – С. 41–45 doi: <http://10.14341/ ket20084441-45>.
25. Strieder TGA, Tijssen JGP, Wenzel BE et al. Wiersinga WM. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the thyroid events Amsterdam (THEA) score // Arch Intern Med. – 2008. – № 168. – P. 1657–1663.
26. Рымар О.Д. и соавт. Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов аутоиммунных заболеваний у лиц с семейными случаями диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2016. – 12, № 2.
27. Brent G.A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease // Thyroid. – 2010. – № 20 (7). – P. 755–761.
28. Шовкун Т., Мирон І. Географічні аспекти захворюваності ендокринної системи населення в Чернігівській та Житомирській областях // Економічна та соціальна географія. – 2016. – № 76. – С. 49.
29. Дударева Ю.А., Гурьева В.А. Оценка состояния щитовидной железы у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, и их потомков в двух поколениях // Экология человека. – 2015. – № 10. – С. 9–13.
30. Burek C.L., Talor M.V. Environmental Triggers of Autoimmune Thyroiditis // J Autoimmun. – 2009. – № 33 (3–4). – P. 183–189. doi: <http://10.1016/j.jaut.2009.09.001>
31. Nancy A. Mervish, Ashley Pajak, Susan L. Teitelbaum. Thyroid Antagonists (Perchlorate, Thiocyanate, and Nitrate) and Childhood Growth in a Longitudinal Study of U.S. Girls // Environmental Health Perspectives. – 2016. – 124 (4). – P. 542–549.
32. Pearce E.N., Braverman L.E. Environmental pollutants and the thyroid // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – № 23. – P. 801.
33. Below H, Zollner H, Volzke H et al. Evaluation of nitrate influence on thyroid volume of adults in a previously iodine-deficient area // International Journal of Hygiene and Environmental Health. – 2008. – № 211. – P. 186–191.
34. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N. et al. Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a pop-

- ulation study // Eur J Endocrinol. – 2008 – № 158. – P. 367–73. doi: <http://10.1530/EJE-07-0595>.
35. Effraimidis G, Strieder TG, Tijssen JG et al. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study // Eur J Endocrinol. – 2011. – № 164. – P. 107–13. doi: <http://10.1530/EJE-10-0785>.
36. Rendina D, De Palma D, De Filippo G et al. Prevalence of simple nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis in current, previous, and never smokers in a geographical area with mild iodine deficiency // Horm Metab Res. – 2015. – № 47. – P. 214–9. doi: <http://10.1055/s-0034-1387702>
37. Wilmar M. Wiersinga. Smoking and thyroid // Clinical Endocrinology. – 2013. – № 79. – P. 145–151.
38. Wang D.W., Zhou R.B., Yao Y.M. et al. Stimulation of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor by nicotine increases suppressive capacity of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T-cells in mice in vitro // Journal of Pharmacological and Experimental Therapy. – 2010. – № 335. – P. 553–561.
39. Thornton J., Kelly S.P., Harrison R.A., Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review // Eye. – 2007. – № 21. – P. 1135–1145.
39. Zimmerman M.B. Iodine deficiency // Endocrinological Review. – 2009. – № 30 (4). – P. 376–408.
40. Sarne D. Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function. Thyroid disease manager. 2010. P.54. URL:<http://www.thyroidmanager.org/chapter/effects-of-the-environment-chemicals-and-drugs-on-thyroid-function/>.
41. Aghini Lombardi F., Fiore E., Tonacchera M. et al. The Effect of Voluntary Iodine Prophylaxis in a Small Rural Community: The Pescopagano Survey 15 Years Later. J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – № 98 (3). – P. 1031–1039.
42. Костенко Т.П. Особенности диффузного нетоксического зоба у детей с избыточной массой тела и ожирением // Эндокринология. – 2014. – 19, № 4. – С. 310–311.
43. Luo Y, Kawashima A, Ishido Y. et al. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease // Int J Mol Sci. – 2014. – №15. – P. 12895–912. doi: <http://10.3390/ijms150712895>.
44. Pollard K.M., Hultman P., Kono D.H. Toxicology of Autoimmune Diseases. Chem Res Toxicol // Chem Res Toxicol. – 2010. – № 23(3). – P. 455–66.
45. Duntas L.H. Environmental factors and autoimmune thyroiditis // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2008. – № 4. – P. 454–60.
46. Goncharova OA. Selenium and thyroid (review of literature and data of own researches) // Endocrinologia. – 2014. – № 19 (2). – P. 149–155.
47. Osadtsiv OI, Kravchenko VI, Andrusyshyna IM. Selenium efficiency in prophylaxis and complex treatment of diffuse goiter // Lik Sprava. – 2014. – № 7–8. – P. 110–116.
48. Wu Q., Rayman MP, Lv H. et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – № 100. – P. 4037–47. doi: <http://10.1210/jc.2015-2222>.
49. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ et al. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Thyroid. – 2016. – № 26 (12). – P. 1681–1692.
50. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. Cochrane Database Syst Rev. 2013. №6. CD010223. doi: <http://10.1002/14651858.CD010223.pub2>.
51. Winther KH, Bonnema SJ, Cold F. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population // Eur J Endocrinol. – 2015. – №172(6). – P. 657–667.
52. Calisendorff J, Mikulski E, Larsen EH, Moller M. A prospective investigation of Graves disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms // Eur Thyroid J. – 2015. – №4(2). – P. 93–98. doi: <http://10.1159/000381768>.
53. Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G, et al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial // J Endocrinol Invest. – 2017. – № 40 (3). – P. 281–287. doi: <http://10.1007/s40618-016-0559-9>.
54. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты селена в составе консервативной терапии болезни Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – 12, № 4. – С. 2–16.
55. Wang J, Lv S, Chen G. et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease // Nutrients. – 2015. – № 7. – P. 2485–98. doi: <http://10.3390/nu7042485/>.
56. Baeke F., Takiishi T., Korf H. et al. Vitamin D: modulator of the immune system // Curr. Opin. Pharmacol. – 2010. – № 10 (4). – P. 482–496.
57. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisappi M., et al. Vitamin D and autoimmune thyroid disease // Cell. Mol. Immunol. – 2011. – № 8 (3). – P. 243–247.
58. Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis // Thyroid. – 2011. – № 160. – P. 661–666.
59. Krassas G.E., Tziomalos K., Pontikides N., et al. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population // Eur.J.Endocrinol. – 2007. – № 156. – P. 631–636.
60. Бурдо І.С., Комисаренко І.В. Тиреопатії, індуковані амідодароном та інтерферонами // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2010. – № 4 (33). – С. 60–62.
61. Гайсенко О. Особенности применения амиодарона в клинической практике: к вопросу о побочных эффектах препарата // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (6). – С. 824–827.
62. Мазур Л.П. Вирусосоціоване ураження ЩЗ при вірусному гепатиті С (оргляд літератури та власні дані) // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – № 6 (62). – С. 101–107.
63. Bogazzi F., Tomisti L, Bartalena L. et al. Amiodarone and the thyroid: A 2012 update // Journal of Endocrinological Investigation. – 2012. – № 35 (3). – P. 340–348
64. Никитин И.Г. Поражения щитовидной железы на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов // Лечебное дело. – 2007. – № 1. – С. 69–74.
65. Давидадзе М.З. Аутоиммунный тиреоидит, развившийся вследствие лечения рассеяного склероза  $\beta$ -интерферонами-1В // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 5. – С. 82.
66. Боброва І.А. Динаміка змін щитовидної залози при лікуванні хронічного гепатиту С // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 61–64.
67. Krupinska J., Wawrzynowicz-Szczewska M., Urbanowicz W. et al. The influence of interferon alpha on the induction of autoimmune thyroiditis in patients treated for chronic viral hepatitis type C. Pol J Endocrinol. – 2011. – № 62 (6). – P. 517–522.
68. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update // Virol J. – 2009. – № 6. – P. 5. doi: <http://10.1186/1743-422X-6-5>.
69. Parsa AA, Bhangoo A. HIV and thyroid dysfunction // Rev Endocr Metab Disord. – 2013. – № 14. – P. 127–31. doi: <http://10.1007/s11154-013-9248-6>.
70. Morohoshi K, Takahashi Y, Mori K. Viral infection and innate pattern recognition receptors in induction of Hashimoto's thyroiditis // Discov Med. – 2011. – № 12. – P. 505–11.
71. Brix T.H., Hansen P.S., Hegedus L., Wenzel B.E. Too early to dismiss Yersinia enterocolitica infection in the aetiology of Graves' disease: evidence from a twin case-control study // Clinical Endocrinology. – 2008. – № 69 (3). – P. 491–496 doi: [10.1111/j.1365-2265.2008.03227.x](http://10.1111/j.1365-2265.2008.03227.x)
72. Lehmann HW, Lutterbye N, Plentz A. et al. Association of parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children // Viral Immunol. – 2008. – № 21. – P. 379–83. doi: <http://10.1089/vim.2008.0001>.
73. Antonelli A. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – № 26. – P. 39–47.
74. Zarebska-Michaluk D.A. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland // Adv. Med. Sci. – 2010. – № 55. – P. 67–73.
75. Шауменова Ж.З. Внепеченочные проявления вирусных гепатитов. Поражения щитовидной железы // Научно-практический медицинский журнал. – 2013. – № 1 (27). – С. 54–56.
76. Mao X.R. Possible factors affecting thyroid dysfunction in hepatitis C virus-infected untreated patients // Exp. Ther. Med. – 2014. – № 8 (1). – P. 133–140.
77. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, et al. Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review // Autoimmun Rev. – 2014. – № 13. – P. 850–7.
78. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? // Endocrine. – 2015. – № 49. – P. 583–7. doi: <http://10.1007/s12020-014-0509-2>.
79. Киселева Е.П. и др. Возможная роль биобактериальных микроорганизмов рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Медицинская иммунология. – 2010. – 12, № 1–2. – С. 71–80.
80. Cardenas Roldan J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective // Arthritis. – 2012: 864907. doi: <http://10.1155/2012/864907>.
81. Przygodzka M, Filipowicz-Sosnowska A. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis // Pol Arch Med Wewn. – 2009. – № 119 (1–2). – P. 39–43.
82. McCoy SS, Crowley CS, Gabriel SE, Matteson EL. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // J Rheumatol. – 2012. – № 39 (5). – P. 954–8. doi: <http://10.3899/jrheum.111076>.
83. Edith Lahner, Marco Centanni, Giacomina Agnello. et al. Occurrence and Risk Factors for Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Atrophic Body Gastritis // The American Journal of Medicine. – 2008. – № 121 (2). – P. 136–141.
84. Сидоренко Л.Н. Мастопатия / Л.Н. Сидоренко. – Спб.: Гиппократ. – 2007. – С. 432.
85. Смоланка И.И. Современные возможности терапии последствий гиперэстрогении у женщин репродуктивного возраста // Онкология. – 2010. – 2, № 2. – С. 5–7.
86. Кудайбергенова М.Э. Патогенетические аспекты нейроэндокринноиммунных нарушений при аутоиммунном заболевании щитовидной железы // Наука и новые технологии. – 2015. – № 1. – С. 102–104.

Статья поступила в редакцию 23.11.17