

УДК 616-07-085+616.441-002+612.08+612.017.1+616.155.32+616-006.441

БЕЛАЯ КРОВЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ХАСИМОТО

© Александра Андреевна Иванчак¹, Игорь Владимирович Кудрявцев^{1,2}, Юрий Иванович Строев¹, Леонид Павлович Чурилов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Контактная информация: Леонид Павлович Чурилов — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета.
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Поступила: 08.04.2021

Одобрена: 10.06.2021

Принята к печати: 25.06.2021

Резюме: В статье проанализированы современные научные данные об аутоиммунном тироидите Хасимото, его распространенности, факторах и патогенетических механизмах с участием различных субпопуляций лимфоцитов. Внимание акцентируется на патоморфологических изменениях, происходящих в щитовидной железе при прогрессировании этого все чаще встречающегося заболевания. Выделяются и описываются характерные особенности картины белой крови при аутоиммунном тироидите Хасимото, в частности абсолютный и относительный лимфоцитоз, и высказывается предположение о его связи с гиперпролактинемией. Представлено обоснование необходимости ранней диагностики и своевременной терапии аутоиммунного тироидита для предупреждения его опаснейшего осложнения — развития лимфом.

Ключевые слова: аутоиммунный тироидит (тиреоидит); болезнь Хасимото (Хашимото); лимфоцитоз; лимфоцит; гиперпролактинемия; гипотироз (гипотиреоз); лимфома.

WHITE BLOOD IN HASHIMOTO DISEASE

© Alexandra A. Ivanchak¹, Igor V. Kudryavtsev^{1,2}, Yuri I. Stroeve¹, Leonid P. Churilov¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, str. Academician Pavlova, 12

Contact information: Leonid P. Churilov — Ph.D. Associate Professor, Head of the Department of Pathology, Faculty of Medicine.
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Received: 08.04.2021

Revised: 10.06.2021

Accepted: 25.06.2021

Abstract: The article reviews current data on autoimmune thyroiditis, its prevalence, factors and mechanisms of pathogenesis with the participation of various subpopulations of lymphocytes. Particular attention is focused on the pathomorphological changes occurring in the thyroid gland during the progression of this increasingly common disease. The characteristic features of the white blood picture in autoimmune thyroiditis, in particular absolute and relative lymphocytosis, are highlighted and described, and an assumption is made to interpret its connection with hyperprolactinemia. The substantiation of the need for early diagnosis and timely therapy of Hashimoto thyroiditis is given in order to prevent the most dangerous complication — the development of lymphomas.

Key words: autoimmune thyroiditis; Hashimoto disease; lymphocytosis; lymphocyte; hyperprolactinemia; hypothyroidism; lymphoma.

Аутоиммунный тироидит, или лимфоцитарный тироидит Хасимото (АИТ), — хроническое заболевание щитовидной железы (ЩЖ), обусловленное патологическим аутоиммунитетом и сопровождаемое специфическими изменениями ее патоморфологии в виде диффузной лимфоплазмочитарной

инфильтрации [10]. В настоящее время выделяют атрофическую (первичная микседема) и гипертрофическую (зоб Хасимото) формы заболевания.

В паренхиме ЩЖ лимфоциты в норме отсутствуют, однако при патологических процессах, преимущественно аутоиммун-

ных, наблюдается лимфатическая инфильтрация железы [2]. Впервые хронический лимфоцитарный тиреоидит с зобом и гипотирозом описал в 1912 г. японский хирург Хакару Хасимото (1881–1934) в единственной опубликованной им научной статье [22]. Автор выявил атрофию паренхиматозных клеток ЩЖ с диффузной лимфоидной инфильтрацией и фиброз стромы ЩЖ у четырех женщин с зобом и описал также вариант хронического фиброзного тиреоидита с менее выраженной лимфоидной инфильтрацией. Он дал болезни название *strumalymphomatosa*.

Позже выяснилось, что при АИТ в ЩЖ функциональные изменения происходят не сразу, долго поддерживается воспалительная реакция, в результате которой в ЩЖ постепенно нарастают деструктивные изменения. Наиболее часто ЩЖ инфильтрируется В-лимфоцитами, которые способны проходить все стадии дифференцировки до плазматических клеток и секретировать антитела непосредственно в ткани ЩЖ. В ЩЖ также происходит дифференцировка и пролиферация цитокинпродуцирующих Т-лимфоцитов, Т-киллеров и натуральных киллеров (NK). Фиброз перифолликулярной стромы нарастает постепенно при длительном течении АИТ [2].

В начальный период АИТ у 75% пациентов функциональный статус щитовидной железы в пределах нормы, у 20% отмечают гипотироз, у 5% — гипертироз. Первые признаки заболевания обнаруживают, как правило, в подростковом возрасте, но клинически заметный, обнаруживаемый и без глубокого обследования синдром развивается в большинстве (90%) случаев после 45 лет. По мере прогрессирования заболевания у 50% пациентов развивается гипотироз [10]. Более чем у 95% больных выявляют аутоантитела (ААТ) к тиропероксидазе (ТПО), часто в повышенных количествах наблюдают ААТ к тироглобулину (ТГ), бывают увеличены и титры ААТ к рецепторам тиротропного гормона (РТТГ) [2].

АИТ уже сейчас является самым частым аутоиммунным заболеванием, при этом частота его неизменно растет, что объясняют лучшей диагностикой (методы определения аутоантител) и ухудшением экологической обстановки, а также массивными адъювантными воздействиями на иммунную систему человека. Распространенность АИТ среди населения разных стран колеблется от 0,1–1,2% у детей до 6–11% у женщин старше 60 лет. АИТ в 5–15 раз чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин (что типично для многих аутоиммунных патологий). Это можно объяснить генетическими факторами, связанными с Х-хромосомами, микроиммеризмом рожавших женщин, связью с гиперпролактинемическими периодами в их жизни, а также противоположными эффектами эстрогенов и андрогенов на процессы иммуносупрессии [13, 29].

Выделяют три группы этиологических факторов АИТ [8].

1. Факторы внешней среды: адъювантоподобные природные и ятрогенные воздействия, стрессоры, обуславливающие длительные выраженные стрессы, переходящие в дистресс, что приводит к перенапряжению системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники с последующей утратой адаптационного

потенциала стресса и росту риска аутоиммунных заболеваний, в частности, аутоиммунного тиреоидита.

2. Факторы внутренней среды: генетические особенности, развитие семейных форм заболевания аутоиммунным тиреоидитом. Предрасположенность к АИТ имеют лица с носительством антигенов гистосовместимости DR3 (атрофическая форма), DR5 (гипертрофическая форма). Имеют значение полиморфизм основных тиреоидных антигенов и рецепторов контрольных точек Т-лимфоцитов, а также рецепторов витамина D в популяции.

3. Другие системные аутоиммунные заболевания с неорганоспецифическими аутоантителами, при которых может сочетанно развиваться аутоиммунный тиреоидит: системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), синдром Шегрена, полиорганные аутоиммунные эндокринопатии и пр.

Согласно имеющимся данным заболевание обусловлено нарушением иммунологического контроля, а именно дефицитом Т-регуляторов, в связи с чем выживает лишенный толерантности к клеткам ЩЖ клон Т-лимфоцитов, который в свою очередь при взаимодействии с антигенами запускает иммунный процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа. Происходит выделение медиаторов воспаления: лимфокинов, фактора некроза опухолей и других цитотоксических веществ. В-лимфоциты при воздействии Т-хелперов превращаются в плазматические клетки и начинают производить аутоантитела (ААТ) к тироглобулину (ТГ) и микросомальной фракции, то есть тиропероксидазе (ТПО). Гормонпродуцирующие клетки ЩЖ погибают под действием антител и Т-киллеров, снижается продукция тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). В ответ на это повышается уровень ТТГ, происходит постоянная стимуляция ЩЖ, что приводит к ее увеличению — зобу (гипертрофическая форма АИТ). При этом в дебюте заболевания может наблюдаться гипертироз, который развивается вследствие поступления в кровь и избытка стимулирующих ААТ к рецептору ТТГ (рТТГ). Постепенно функция ЩЖ снижается с практически обязательным исходом в гипотироз. Атрофическую же форму АИТ связывают с блокирующими ААТ к ТТГ. Патоморфологически для атрофической формы АИТ характерен фиброз, атрофия эпителиальных клеток и лимфоидная инфильтрация. Гипертрофическая форма АИТ проявляется диффузной или очаговой инфильтрацией ЩЖ лимфоцитами и плазматическими клетками с образованием в ЩЖ лимфоидных фолликулов и ее фиброзом различной степени выраженности [8]. Для АИТ типичен избыток в ЩЖ онкоцитов или клеток Асканази–Хюртле [24], редких в нормальных условиях и обладающих диспластическими особенностями митохондрий. Неясно, возникает ли это вторично, как результат селективных преимуществ таких клеток в условиях иммунной агрессии и формирующегося гипотироза, или же данные клеточные элементы, имеющие аномалии митохондриального окисления и ко-экспрессирующие некоторые ферменты — объекты аутоиммунитета при АИТ, связаны с начальным звеном патогенеза этого недуга [41].

Популяции Т-лимфоцитов по наличию поверхностных CD (от cluster of differentiation) маркеров и выполняемым функциям разделяют на функционально различные субпопуляции. Выделяют три основные группы Т-лимфоцитов: помощники (хелперы), эффекторы (Т-цитотоксические лимфоциты или Т-киллеры), регуляторы (супрессоры и контрсупрессоры) [11]. Считается, что одним из наиболее важных звеньев патогенеза АИТ является активация аутореактивных CD4⁺ Т-клеток — Т-хелперов (Th), специфичных для аутоантигенов ЩЖ. Т-хелперы типа 1 (Th1) активируют макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺-лимфоциты), которые непосредственно разрушают или вводят в апоптоз фолликулярные клетки ЩЖ.

Подмножества Т-хелперов Th1 и Th2 влияют на характер повреждений и исходы при АИТ. Признание того, что иммунные реакции человека могут направляться двумя различными подмножествами Т-хелперов (Th1 и Th2), стало важным открытием в иммунофизиологии. Иммунные реакции, приводящие к полярной дифференцировке Th1- или Th2-клеток, предполагают различные воспалительные паттерны и исходы заболеваний, цитокины первых способствуют клеточной гиперчувствительности, вторых — анафилаксии [28].

Многочисленные публикации подтверждают это, в том числе исследование, которое показало, что соотношение Th1/Th2 при АИТ было выше у пациентов с тяжелой формой гипотироза, чем у пациентов с легкой его формой ($p < 0,001$) [31].

Еще одним подмножеством Т-клеток, играющим важную роль в развитии и прогрессировании хронического воспаления и повреждения тканей при АИТ, служат Th17-клетки [33]. Более высокая доля Th17-клеток, а также более высокие уровни цитокинов, продуцируемых этими клетками, были обнаружены в периферической крови и ткани щитовидной железы у пациентов с АИТ по сравнению со здоровыми лицами [34].

Обнаружено, что Т-регуляторные (Treg) клетки тоже накапливаются в ткани ЩЖ больных АИТ. Они играют иммуносупрессивную роль в патогенезе АИТ, способствуя фиброзу и препятствуя острому воспалительному процессу [40].

В последние десятилетия все чаще уделяется внимание связям между аутоиммунным процессом в ЩЖ и гематологическими заболеваниями. Однако о влиянии некоторых заболеваний ЩЖ на гемопоэз известно давно [17]. При тенденции к гипертирозу нередко наблюдается эритроцитоз. При выраженном тиротоксикозе регулярно обнаруживаются анемия, лимфоцитоз, лимфаденопатия и увеличение селезенки, а также могут быть эозинофилия, гранулоцитопения и тромбоцитопения [21, 23]. Выраженный гипотироз оказывает не меньшее влияние на гемопоэз — в этом случае отмечаются гипопластическая анемия и некоторые другие ее виды, лейкопения, гиперсегментация нейтрофилов, тромбоцитопения, склонность к мелким геморрагиям кожи, слизистых оболочек и мозга. При гипотирозе наблюдаются нарушения в системе фибрина — снижение фибринолитической активности и уровня VII фактора свертываемости. В большинстве случаев эти изменения носят стертый характер и связаны как с вы-

раженностью процесса в ЩЖ, так и с потенциальными возможностями костного мозга [23, 25]. Выяснению связей между аутоиммунным процессом в ЩЖ и системой гемопоэза предшествовали скрининговые популяционные исследования, позволившие определить частоту АИТ и повышенного титра аутоантител к ЩЖ в различных возрастных группах населения многих регионов мира.

Состояние белой крови при заболеваниях ЩЖ пытались исследовать еще тогда, когда АИТ отнюдь не считался распространенной эндокринной и аутоиммунной болезнью и был относительно мало известен врачебному миру. Они предпринимались в ряде стран. Было доказано, что под контролем гормонов ЩЖ находится количество циркулирующих в крови базофилов и эозинофилов [4]. Польский ученый А. Хрычек [24] обнаружил у пациенток с гипертирозом лейкопению, нейтропению, снижение фагоцитарных свойств нейтрофилов и продукции ими лизоцима, но вместе с тем и повышенную адгезивную и редуцтазную активность этих гранулоцитов. Итальянскими учеными было обнаружено снижение окислительного метаболизма нейтрофилов при гипотирозе при нормальных миграционных свойствах нейтрофилов, однако они не смогли подтвердить прямого корректирующего действия тироксинотерапии на эти параметры [30]. В 2010 г. были подтверждены данные о том, что течение АИТ и базедовой болезни сопровождается нарушениями антигенного состава и секреторной функции нейтрофильных гранулоцитов, параметров фагоцитоза и разбалансировкой в системе цитокинов, причем характер вышеназванных изменений зависит от функционального состояния ЩЖ [3]. Было показано, что эти изменения более выражены при базедовой болезни, чем при изолированном АИТ, и сочетаются с усилением переваривающей способности клеток и гиперэкспрессией на их поверхности адгезивных молекул CD31, CD62L, ответственных за транс-эндотелиальную миграцию нейтрофилов [1].

Гипотироз часто сопровождается гиперпролактинемией. Вырабатываемый в гипоталамусе тиролиберин (ТРГ) служит также и пролактолиберин, одновременно стимулируя тиротрофы и соматомаммотрофы аденогипофиза на выработку как ТГ, так и пролактина (ПРЛ), соответственно. Именно поэтому при гипотирозе любого происхождения, даже у детей и подростков, под воздействием компенсаторно выделяемого гипоталамического ТРГ повышается уровень не только ТТГ, но и ПРЛ [18], экспрессируемого, что особенно важно, не только гипофизом, но и самими клетками иммунной системы, в частности, некоторыми Т-лимфоцитами [5, 16].

Согласно некоторым исследованиям [32], ПРЛ оказывает следующие воздействия на клетки иммунной системы:

- 1) отрицательное влияние на негативную селекцию аутореактивных В-лимфоцитов в ходе их созревания;
- 2) препятствие апоптозу;
- 3) усиление пролиферативного ответа на антигены и митогены;
- 4) увеличение продукции иммуноглобулинов, включая аутореактивные;



5) увеличение выработки в Th1-лимфоцитах ИЛ-2 и ФНО- γ ;

6) активацию Th2-лимфоцитов.

Можно предположить, что нарушение механизмов, уравнивающих центральную и местную регуляцию, приводит к тому, что гипофизарный ПРЛ, выделяясь в больших количествах, действует как иммуностимулирующий пара-, ауто- и эндокринный биорегулятор, приводя к повышению титра различных аутоантител и к расширению спектра аутоаллергии [7]. Было обнаружено, что уровни ААТ при АИТ прямо коррелируют со степенью гиперпролактинемии, а при лечении левотироксином они, как и уровни ПРЛ, снижаются [18]. ПРЛ — доказанный стимулятор аутоиммунитета, способствующий через свои эндокринные и паракринные влияния развитию и/или обострению многих аутоиммунных болезней, например, ревматологических, а в случае АИТ он отвечает за порочный круг в патогенезе болезни, когда аутоиммунитет способствует гипотирозу, а тот, в свою очередь, через гиперпролактинемия подстегивает аутоиммунитет [12, 18, 35]. Следовательно, при гиперпролактинемии можно предположить наличие лимфоцитоза.

И ранее отмечалось, что при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ в периферической крови наблюдается тенденция к лимфоцитозу и гипергаммаглобулинемии [12, 18, 26, 35, 36, 39]. Но в основном эти данные оказывались убедительны только для базедовой болезни, а не для собственно АИТ Хасимото [19, 26, 30, 36, 39]. Однако последние исследования на большой выборке лиц свидетельствуют о наличии абсолютного и относительного лимфоцитоза именно при АИТ [3].

Лимфоцитоз (хотя бы относительный, а иногда — и абсолютный) — особенность лейкоцитарной формулы при ряде аутоиммунитетов — аутоиммунных лимфопролиферативных синдромах, ряде форм красной волчанки, ревматоидного артрита, синдроме Шегрена, болезни Кавасаки и некоторых васкулитах с аутоантителами к нейтрофилам, аутоиммунных аденоидите и гепатите, саркоидозе, генерализованной миастении и др. [14, 15, 20, 38]. Надо отметить, что иногда (например, при гранулематозе Вегенера, синдромах Фелти и Шегрена, некоторых формах аутоиммунного гепатита и др.) это зависит не столько от лимфоидной пролиферации, сколько от развития аутоиммунно-опосредованной гранулоцитопении. Применение тиростатиков, блокирующих ТПО, также сопряжено с гранулоцитопенией [37].

Лимфоцитарный тиреоидит в ряде случаев предшествует раку и лимфоме ЩЖ и оказывает влияние на их течение. Можно предположить следующий механизм развития лимфоидной неоплазии при тиреоидите: в условиях хронического воспаления воспроизводится общеонкологическая закономерность — от гиперплазии, через дисплазию — к неоплазии. В подобных случаях инфильтрация клонально пролиферирующими и соматически мутирующими в ходе иммунного ответа лимфоцитами в онкологическом смысле служит эквивалентом диспластической стадии развития нарушения клеточного роста, а случайные события, индуцирующие онкогенные мутации в диспластическом клоне, могут делать его

неопластическим. Аналогично развиваются многошаговым путем через стадию дисплазии раковые опухоли из эпителиоцитов [6]. Учитывая выявленный нами при изучении более 7000 случаев АИТ показатель заболеваемости лимфомами среди больных АИТ (1,4 человека на 1 тыс. страдающих АИТ) [3] и несравненно более низкий показатель заболеваемости лимфомами в общей популяции (0,1 человек на 1 тыс. населения) [9], можно говорить о том, что пациенты с АИТ составляют группу риска по лимфомам [3, 27].

Несмотря на преобладание в популяции стертых, не распознаваемых медработниками форм АИТ, он требует применения эффективных методов ранней диагностики и патогенетически обоснованной своевременно начатой терапии для профилактики деструктивных и склеротических процессов в ЩЖ, предупреждения таких его последствий, как ускоренное метаболическое старение, ранний осложненный метаболический синдром и развитие лимфом.

УВЕДОМЛЕНИЕ / FUNDING

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, контракт 14.W03.31.0009.

The work was supported by the grant of the Government of Russian Federation for state support of scientific research carried out under the supervision of leading scientists, agreement 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бешагина В.Н. Реактивность нейтрофильных гранулоцитов крови при аутоиммунных тиреопатиях. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Томск; 2010.
2. Виноградова Ю.Е., Шинкарина А.П., Поверенный А.М. Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови. Терапевтический архив. 2003; 75(12): 83–91.
3. Иванчук А.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Лимфоциты периферической крови и аутоиммунный тиреоидит. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2019; 14(2): 585–605.
4. Мышкин К.И., Денисова Л.А. Базофильные лейкоциты. Саратов: Издательство Саратовского университета; 1979: 32–43.
5. Ница Н.А., Чурилов Л.П. Лейкоцитарная формула при эндокринопатиях. Медицина-XXI век. 2009; 14: 54–9.
6. Рябова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН. 2020; 3: 204–13.
7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эхо Чернобыля в России: проблемы йодопротекции и йодотерапии. Чернобыль: 25 лет спустя. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб.: Вит-принт; 2011: 320–2.
8. Твердова Л.В. Аутоиммунный тиреоидит. Лекция. Интернет-рекурс, <https://www.rzgm.ru/images/upload/lectures/facultytherapy/autoimmuneter.pdf> [дата доступа: 6.06.2020]

9. Трубникова Е.В., Котова Е.В., Белоус А.С. и др. Анализ заболеваемости злокачественными лимфомами в Курской области с 2007 г. по 2014 г. Кубанский научный медицинский вестник. 2016; 3(158): 130–3.
10. Хаитов Р.М. Иммунология. Структура и функции иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
11. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина; 2000.
12. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы. СПб.: Фолиант; 2014.
13. Abalovich M., Nobuyuki A., Linda A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Metab., 2007; 92(8): 1–47.
14. Astorga G., Sepúlveda C., Conte G. Neutropenia y linfocitosis T granular en un paciente con síndrome de Sjögren. Rev. Med. Chil., 1988; 116(4): 369–70.
15. Bauduer F., Archambaud F., Mazères F. et al. Hyperlymphocytose T associée à unthymome et une myasthenia. Rev. Méd. Intern., 2002; 23(11): 951–2.
16. Blalock J.E. Proopiomelanocortin and the immune-neuroendocrine connection. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1999; 885: 161–72.
17. Charcot M. Myxedeme, cachexia pachydermique et cretin-oide. Gaz. Hop. Paris, 1881; 54, 73.
18. Churilov L.P., Stroev Yu.I., Serdyuk Yu. et al. Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. Pathophysiology, 2013; 21: 135–45.
19. Covas M.I., Esquerda A., García-Rico A., Mahy N. Peripheral blood T-lymphocyte subsets in autoimmune thyroid disease. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 1992; 2(3): 131–5.
20. Gru A.A., O'Malley D.P. Autoimmune and medication-induced lymphadenopathies. Seminars in Diagnostic Pathology. 2018; 35(1): 34–43.
21. Hall R., Scanlon M.F. Hyperthyroidism: Clinical features and complications. Clin. Endocrinol. Metab. 1979; 8: 29.
22. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). Arch. Klin. Chir., 1912; 97: 219–48.
23. Herbert V. Thyroid disease: disorders that cause hypothyroidism. The blood. In: Ingbar S.H., Braverman L.E., eds. Werner's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text., 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins: N.Y. a.e. 1986: 878–84, 1162–8.
24. Hrycek A. Functional characterization of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism. Folia Biologica (Praha). 1995; 41(2): 79–87.
25. Hürthle K. Beiträge zur Kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 1894; 56: 1–4.
26. Kidd A., Okita N., Row V.V., Volpé R. Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases. Metabolism. 1980; 29(1): 80–99.
27. Kleinstern G., Maurer M.J., Liebow M. et al. History of autoimmune conditions and lymphoma prognosis. Blood Cancer J. 2018; 8(8): 73.
28. Li Q., Wang B., Mu K., Zhang J.A. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes — Cytokines circuits beyond the Th1/Th2 paradigm. J. Cell. Physiol. 2019; 234(3): 2204–16.
29. Lincoln S.R., Ke R.W., Kutteh W.H. Screening for hypothyroidism in infertile women. J. of Repro d. Med. 1999; 44: 455–7.
30. Marino F., Guasti L., Cosentino M. et al. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: Clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy. Life Sciences. 2006; 78(10): 1071–7.
31. Nanba T., Watanabe M., Inoue N., Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. Thyroid. 2009; 19(5): 495–501.
32. Orbach H., Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2007; 6: 537–42.
33. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? Immunol Res. 2015; 2015:979167. DOI: 10.1155/2015/979167.
34. Stockinger B., Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. Curr. Opin. Immunol. 2007; 19(3): 281–6. DOI:10.1016/j.coi.2007.04.005.
35. Stroev Yu.I. Clinical experience of dispensary observation for ten thousand patients with Hashimoto's autoimmune thyroiditis: Some features of aetiology, manifestations, treatment and comorbidity. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine: 2019; 14(4): 343–6. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2019.422>.
36. Tanaka T. Changes of peripheral mononuclear cell subpopulations in autoimmune thyroid diseases. Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1985; 61(7): 711–23.
37. Trepanier L.A. Medical management of hyperthyroidism. Clin. Tech. Small Anim. Pract. 2006; 21: 22–8.
38. Tsikrikoni A., Rigopoulou E.I., Zachou K. et al. Bone marrow findings in patients with autoimmune liver diseases. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 23(2): 416–21. DOI: 10.1111/j.14401746.2008.05309.x.
39. Urbaniak S.J., Penhale W.J., Irvine W.J. Peripheral blood T and B lymphocytes in patients with thyrotoxicosis and Hashimoto's thyroiditis and in normal subjects. Clin. Exp. Immunol. 1974; 18(4): 449–59.
40. Vukovic R., Zeljkovic A., Bufan B. et al. Hashimoto Thyroiditis and Dyslipidemia in Childhood: A Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:868. DOI: 10.3389/fendo.2019.00868.
41. Zimmermann F.A., Neureiter D., Feichtinger R.G. et al. Deficiency of respiratory chain complex I in Hashimoto thyroiditis. Mitochondrion. 2016; 26: 1–6. DOI: 10.1016/j.mito.2015.11.002.

REFERENCES

1. Beshagina V.N. Reaktivnost' neytrofil'nykh granulotsitov krovi pri autoimmunnykh tireopatiyakh [Reactivity of blood neutrophil granulocytes in autoimmune thyropathies]. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk. Tomsk; 2010. (in Russian)
2. Vinogradova Yu.E., Shinkarkina A.P., Poverennyy A.M. Autoimmunny tireoidit pri zabolevaniyakh sistemy krovi [Autoimmune thyroiditis in diseases of the blood system]. Terapevticheskiy Arkhiv. 2003; 75(12): 83–91. (in Russian)
3. Ivanchak A.A., Stroev Yu.I., Churilov L.P. Limfotsity perifericheskoy krovi i autoimmunny tireoidit [Peripheral blood lymphocytes and



- autoimmune thyroiditis]. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2019; 14(2): 585–605. (in Russian)
4. Myshkin K.I., Denisova L.A. Bazofil'nye leykotsity [Basophilic white blood cells]. Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo universiteta; 1979: 32–43. (in Russian)
 5. Nitsa N.A., Churilov L.P. Leykotsitarnaya formula pri endokrinopatiyakh [Leukocyte formula in endocrinopathies]. *Meditina-XXI vek*. 2009; 14: 54–9. (in Russian)
 6. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Giperstimulyatsiya immunnogo sistema kak prichina avtoimmunnykh zabolevaniy [Hyperstimulation of the immune system as a cause of autoimmune diseases]. *Vestnik RAMN*. 2020; 3: 204–13. (in Russian)
 7. Stroeve Yu.I., Churilov L.P. Ekho Chernobylya v Rossii: problemy yodoprofilaktiki i yodoterapii [Echo of Chernobyl in Russia: problems of iodine prophylaxis and iodine therapy]. *Chernobyl': 25 years later. Proceedings of the All-Russia's conference with international contributors*. Saint Petersburg: Vit-print Publ.; 2011: 320–2. (in Russian)
 8. Tverdova L.V. Autoimmunnyy tireoidit. [Autoimmune thyroiditis]. Lektsiya. URL: <https://www.rzgm.ru/images/upload/lectures/facultytherapy/autoimmuner.pdf> [accessed: 6.06.2020] (in Russian)
 9. Trubnikova E.V., Kotova E.V., Belous A.S. i dr. Analiz zabolevayemosti zlokachestvennymi limfomami v Kurskoy oblasti s 2007 g. po 2014 g. [Analysis of the incidence of malignant lymphomas in the Kursk region from 2007 to 2014]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2016; 3(158): 130–3. (in Russian)
 10. Khaitov R.M. Immunologiya. Struktura i funktsii immunnogo sistema [Immunology. Structure and functions of the immune system]. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian)
 11. Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunologiya [Immunology]. Moscow: Meditsina Publ.; 2000. (in Russian)
 12. Churilov L.P., Vasil'ev A.G. Patofiziologiya immunnogo sistema [Pathophysiology of the immune system]. Saint Petersburg: Foliant Publ.; 2014, 664 (in Russian)
 13. Abalovich M., Nobuyuki A., Linda A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Metab.*, 2007; 92(8): 1–47.
 14. Astorga G., Sepúlveda C., Conte G. Neutropenia y linfocitosis T granular en un paciente con síndrome de Sjögren. *Rev. Med. Chil.*, 1988; 116(4): 369–70.
 15. Bauduer F., Archambaud F., Mazères F. et al. Hyperlymphocytose T associée à un thymome et une myasthenia. *Rev. Méd. Intern.*, 2002; 23(11): 951–2.
 16. Blalock J.E. Proopiomelanocortin and the immune-neuroendocrine connection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 885: 161–72.
 17. Charcot M. Myxedeme, cachexie pachydermique et cetera cretin-oide. *Gaz. Hop. Paris*, 1881; 54, 73.
 18. Churilov L.P., Stroeve Yu.I., Serdyuk I.Yu. et al. Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. *Pathophysiology*, 2013; 21: 135–45.
 19. Covas M.I., Esquerda A., García-Rico A., Mahy N. Peripheral blood T-lymphocyte subsets in autoimmune thyroid disease. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1992; 2(3): 131–5.
 20. Gru A.A., O'Malley D.P. Autoimmune and medication-induced lymphadenopathies. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2018; 35(1): 34–43.
 21. Hall R., Scanlon M. F. Hyperthyroidism: Clinical features and complications. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 8: 29.
 22. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch. Klin. Chir.*, 1912; 97: 219–48.
 23. Herbert V. Thyroid disease: disorders that cause hypothyroidism. The blood. In: Ingbar S. H., Braverman L. E., eds. *Werner's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.*, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins: N.Y. a.e. 1986: 878–84, 1162–8.
 24. Hrycek A. Functional characterization of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism. *Folia Biologica (Praha)*. 1995; 41(2): 79–87.
 25. Hürthle K. Beiträge zur Kenntniss des Sekretionsvorgangs in der Schilddrüse. *Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 1894; 56: 1–4.
 26. Kidd A., Okita N., Row V.V., Volpé R. Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases. *Metabolism*. 1980; 29(1): 80–99.
 27. Kleinstern G., Maurer M.J., Liebow M. et al. History of autoimmune conditions and lymphoma prognosis. *Blood Cancer J.* 2018; 8(8): 73.
 28. Li Q., Wang B., Mu K., Zhang J.A. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes — Cytokines circuits beyond the Th1/Th2 paradigm. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234(3): 2204–16.
 29. Lincoln S.R., Ke R.W., Kutteh W.H. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J. of Repro d. Med.* 1999; 44: 455–7.
 30. Marino F., Guasti L., Cosentino M. et al. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: Clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy. *Life Sciences*. 2006; 78(10): 1071–7.
 31. Nanba T., Watanabe M., Inoue N., Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2009; 19(5): 495–501.
 32. Orbach H., Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2007; 6: 537–42.
 33. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *Immunol Res.* 2015; 2015: 979167. DOI: 10.1155/2015/979167.
 34. Stockinger B., Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19(3): 281–6. DOI:10.1016/j.coi.2007.04.005.
 35. Stroeve Yu. I. Clinical experience of dispensary observation for ten thousand patients with Hashimoto's autoimmune thyroiditis: Some features of aetiology, manifestations, treatment and comorbidity. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*: 2019; 14(4): 343–6. <https://doi.org/10.21638/spbu.11.2019.422>.
 36. Tanaka T. Changes of peripheral mononuclear cell subpopulations in autoimmune thyroid diseases. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1985; 61(7): 711–23.
 37. Trepanier L.A. Medical management of hyperthyroidism. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 2006; 21: 22–8.

38. Tsirikoni A., Rigopoulou E.I., Zachou K. et al. Bone marrow findings in patients with autoimmune liver diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 23(2): 416–21. DOI: 10.1111/j.14401746.2008.05309.x.
39. Urbaniak S.J., Penhale W.J., Irvine W.J. Peripheral blood T and B lymphocytes in patients with thyrotoxicosis and Hashimoto's thyroiditis and in normal subjects. *Clin. Exp. Immunol.* 1974; 18(4): 449–59.
40. Vukovic R., Zeljkovic A., Bufan B. et al. Hashimoto Thyroiditis and Dyslipidemia in Childhood: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 868. DOI: 10.3389/fendo.2019.00868.
41. Zimmermann F.A., Neureiter D., Feichtinger R.G. et al. Deficiency of respiratory chain complex I in Hashimoto thyroiditis. *Mitochondrion*. 2016; 26: 1–6. DOI: 10.1016/j.mito.2015.11.002.