

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У ПОДРОСТКОВ С АТОПИЕЙ И КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© Анастасия Павловна Листопадова¹, Злата Михайловна Головач²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Анастасия Павловна Листопадова — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. E-mail: A.listopadova@mail.ru

Резюме. В статье представлен анализ данных современной литературы, посвященных изучению взаимосвязи дисфункции щитовидной железы и атопии у детей, что имеет значение для тактики ведения таких пациентов. Кроме исследований, в которых такая взаимосвязь была обнаружена, рассмотрена и работа, в которой авторы приходят к противоположным выводам. Выявлены закономерности в тенденции изменений функции щитовидной железы при бронхиальной астме, в зависимости от степени ее тяжести, длительности течения и возраста ребенка. А также рассмотрены исследования, посвященные изменениям в течении самого основного заболевания при развитии нарушений тиреоидного статуса.

Ключевые слова: дисфункция щитовидной железы, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, атопия, дети с атопией

THYROID STATUS IN ADOLESCENTS WITH ATOPY AND COMORBID DISEASES

© Anastasia P. Listopadova¹, Zlata M. Golovach²

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

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact Information: Anastasia P. Listopadova — candidate of medical Sciences, senior researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics. E-mail: A.listopadova@mail.ru.

Summary. The article presents an analysis of data from modern literature devoted to the study of the relationship between thyroid dysfunction and atopy in children. Regularities were revealed in the changes in function of the thyroid gland in bronchial asthma, depending on its severity, duration of the course and age of the child. And also report the relationship between thyroid disease and atopic dermatitis, chronic urticaria, atopic keratoconjunctivitis. Studies are shown interconnection changes in the course of the underlying disease in disorders of the thyroid status. At the same time, the pathogenetic mechanisms are currently not fully understood. Further research is needed on the search for common pathogenetic mechanisms in the combination of thyroid pathology and atopic diseases in order to optimize therapy.

Key words: thyroid dysfunction, thyroid autoimmunity, atopy, atopic children.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время растет интерес к взаимосвязи атопических и аутоиммунных заболеваний. Исследователи полагают, что они являются след-

ствием нарушений работы иммунитета, а именно его клеточного звена. Анализ литературы показывает значимую связь между Th-2 опосредованными аллергическими болезнями и Th-1 опосредованными аутоиммунными расстройствами [1].

Отсутствие знания точных механизмов, объясняющих связь между атопией и заболеванием щитовидной железы, обуславливает важность исследований, посвященных данному вопросу. Ведь нахождение такой взаимосвязи может значительно повлиять на тактику ведения больных с атопией, в том числе на ранних этапах проводя скрининг на нарушения тиреоидного статуса.

Целью данного обзора является обобщение информации, полученной разными исследователями, о состоянии тиреоидного статуса у детей с атопией и коморбидными заболеваниями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Атопия — это способность организма к повышенной выработке иммуноглобулина Е (IgE) в ответ на воздействие антигенов окружающей среды. К наиболее часто встречающимся атопическим заболеваниям у детей относятся бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, крапивница, отеки Квинке. Природа атопии комплексна, а в ее основе лежат нарушения иммунитета, при которых наблюдается дисбаланс между Th1- и Th2-клетками в сторону повышения активности последних, приводящий в том числе к стимуляции выработки IgE и развитию аллергического воспаления [2].

Щитовидная железа, как важное звено эндокринной регуляции, реагирует на изменения в организме и участвует в формировании адаптационно-компенсаторных механизмов [3, 4]. Описаны особенности тиреоидного статуса при различной хронической соматической патологии. [4–10]. На связь между заболеваниями щитовидной железы и различными атопическими заболеваниями указывали исследователи еще в середине XX века. Было выявлено утяжеление астмы при гипертиреозе и при коррекции гипотиреоза [11, 12], связь аутоиммунного тиреоидита с астмой и атопической экземой [13]. Исследование Зайдулловой Г.М. (1999) показало существование закономерной зависимости функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) от степени тяжести и длительности течения бронхиальной астмы (БА). При среднетяжелом течении последней со сроками болезни менее 2 лет, в период приступа наблюдались транзиторный гипертиреоз (достоверно повышались уровни содержания в сыворотке крови Т3, Т4 и снижался уровень ТТГ). Тенденция к увеличению гиперфункции ЩЖ наблюдалась при течении заболевания от 2 до 5 лет: достоверно повышался базальный

уровень Т4. Но при длительности заболевания более 5 лет, хотя и сохранялась гиперфункция щитовидной железы, была тенденция к снижению уровней Т3 и Т4 и повышение уровня ТТГ по сравнению с таковыми показателями у больных со среднетяжелой бронхиальной астмой длительностью течения менее 5 лет [14]. Шамраева В.В. (2004) также указывает, что при легком течении БА повышается активность системы гипотиз — щитовидная железа, тяжелое течение заболевания сопровождается развитием вторичного гипотиреоза (снижение Т3 ($p < 0,001$) и Т4 ($p < 0,01$)) [15]. В исследовании Лягиной А.А., Косяковой Н.И. (2006) диффузное увеличение щитовидной железы было отмечено у 20 детей с бронхиальной астмой (5,9%), узловой зоб — у 4 детей (1,2%). Кроме того, такие изменения ЩЖ утяжеляли течение астмы [16]. Такие же данные были получены Камаевой И.А. и др. (2013): присоединение патологии щитовидной железы к БА (как гипотиреоза, так и гипертиреоза) ухудшает ее течение [17]. Pedulla et al. (2013) исследовали распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ среди детей с атопическим дерматитом (АД). По результатам их работы у 9,52% пациентов были выявлены нарушения тиреоидного статуса. Авторы также разделили детей с АД на две группы: в первой были дети с IgE-опосредованным АД — среди них у 18,51% наблюдалась сочетанная патология ЩЖ; и с не-IgE-опосредованным — среди них только 4,3% страдали нарушением функции ЩЖ [18]. Теми же авторами исследование было продолжено и в 2017 г. они опубликовали исследование, в ходе которого подтвердились выводы предыдущей работы о том, что у детей-атопиков значительно чаще (9,9%), чем у детей с неатопическими аллергическими заболеваниями (7,5%) и здоровыми детьми (1%) встречается субклинический гипотиреоз. Также только у детей атопиков (у 6,5%) к окончанию наблюдения было выявлено прогрессирование нарушений тиреоидного статуса с риском перехода субклинического гипотиреоза в клинически явную форму (в том числе не произошло значимого снижения уровня ТТГ) [19]. В работе Безруковой Д.А. (2010) была установлена выраженная положительная корреляция между распространенностью атопической патологии с заболеваниями щитовидной железы у детей и подростков при сочетанном воздействии антропогенной нагрузки и йодного дефицита [20]. Также наблюдались сильные положительные корреляции между: распространенностью заболеваний диффузным эндемическим зобом и бронхиаль-

ной астмой, субклиническим гипотиреозом и бронхиальной астмой, а также диффузным эндемическим зобом и atopическим дерматитом, субклиническим гипотиреозом и atopическим дерматитом, положительная связь средней интенсивности между заболеваемостью диффузным эндемическим зобом и аллергическим ринитом. Между заболеваемостью тиреотоксикозом и изученными atopическими болезнями установлена обратная зависимость. Было также отмечено нарастание изменений в тиреоидном статусе у подростков с atopическими болезнями, что свидетельствует об усугублении дисбаланса гормонов по мере взросления ребенка [20]. В работе Акатовой А.А. (2006) было выявлено, что у детей с БА эндемический зоб встречается в 1,5 раза чаще, чем у больных с другой патологией [21]. Кроме того, участие щитовидной железы в аллергических реакциях подтверждено в ряде более ранних исследований [22–27]. В недавнем исследовании Сорокман Т.В. и др. (2017) были изучены изменения в гипоталамо-гипофизарной системе детей с аллергодерматозами. Авторы пришли к выводу, что нарушения в ней связаны с появлением аутоАТ к тиреоглобулину (их повышение было статистически значимо и коррелировало с длительностью заболевания). Частота выявления данных АТ у детей из группы с atopическим дерматитом превышала средние популяционные значения и была самой высокой среди всех групп пациентов. Уровни антител к тиреоглобулину у детей с atopией были повышены [28]. Аналогичные данные были получены и другими исследователями, описавшими тиреоидный статус при сочетании atopии и хронического гастродуоденита у подростков [6]. Взаимосвязь этих заболеваний может быть обусловлена особенностями кишечной микробиоты. Так, показано, что избыточный рост *Eubacterium lentum* в пристеночной кишечной микрофлоре может рассматриваться как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей [29]. Описаны особенности кишечной микробиоты как при бронхиальной астме и atopическом дерматите, так и при сочетании atopических заболеваний с хроническим гастродуоденитом [30, 31, 32]. Обсуждается роль инфекционного фактора и в генезе тиреоидных заболеваний [33]. Сочетанная патология связана с нарушениями кишечного микробиома и утяжеляет течение каждого из коморбидных заболеваний [34, 35].

У детей с очаговой аллопецией (ОА), в патогенезе которой, как и при atopических болезнях, играют важную роль IgE-зависимые реакции, также наблюдаются нарушения тиреоид-

ного статуса. Ola A. Bakry et al. (2013) полагают, что наиболее часто при ОА наблюдается гипотиреоз, но могут встречаться и болезнь Грейвса, и тиреоидит Хашимото, и простой узловой зоб. Для исследования были отобраны 50 пациентов с ОА, у которых не было клинических признаков дисфункции ЩЖ. Контрольную группу составили 50 здоровых людей. По результатам исследования у 46% пациентов первой группы были обнаружены антитела к ЩЖ (и ни у одного из контрольной группы), а у 16% наблюдался гипотиреоз. Антитела к тиреопероксидазе были также выявлены только у пациентов из первой группы (у 48%) [36]. По данным Javad Chaffari et al. (2017), среди детей с ОА у 8 (16%) был выявлен гипотиреоз, у 8 (2%) — гипертиреоз. В контрольной группе здоровых детей у 12 (8%) наблюдался гипотиреоз, у 2 (1,3%) — гипертиреоз [37]. Deera Patel et al. (2017) исследовали тиреоидный статус у 298 детей с ОА. Из них у 59 детей (20%) были обнаружены его нарушения: у 29 (49%) — гипотиреоз, причиной которого чаще всего был тиреоидит Хашимото (у 24 пациентов — в 41% случаев); у 20% — гипертиреоз вследствие болезни Грейвса; у 7 (12%) — субклинические признаки дисфункции ЩЖ [38].

Исследование Stefano Stagi et al. (2014) выявило взаимосвязь между atopическим кератоконъюнктивитом и нарушениями тиреоидного статуса у детей: 6,6% из них страдали субклиническим гипотиреозом (против 1,6% в контрольной группе, что является статистически значимым) и 0,7% имели клинически выраженный гипотиреоз (но различие с контрольной группой несущественно). У 5,2% детей из первой группы также были обнаружены аутоантитела к ЩЖ по сравнению с 0,5% контроля, что статистически значимо [39]. Хронические уртикарии также сопровождаются изменениями тиреоидного статуса [40, 41].

В целом, большинство исследователей отмечают взаимосвязь atopических заболеваний и заболеваний щитовидной железы [42–44]. Предполагается роль мелатонина в развитии этих сочетанных заболеваний [45]. Однако есть и противоположные мнения. Например, в одном из ранних исследований, проведенном E.J. Raffle и R. Hall (The Lancet, 1967), в которое были включены 50 детей с atopией, определялись антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину в сыворотке крови этих больных. По результатам отклонений выявлено не было [46]. Предполагается, что различия в результатах обусловлено разными

методическими подходами к исследованиям сочетания патологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время имеются данные, подтверждающие тенденцию к нарушениям тиреоидного статуса у детей с atopическими заболеваниями, что может рассматриваться как компенсаторно-приспособительная реакция со стороны щитовидной железы. Эти знания должны учитываться при ведении пациентов с atopией для раннего выявления и коррекции нарушений щитовидной железы, часто утяжеляющих течение основного заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для поиска единых патогенетических механизмов сочетанных заболеваний щитовидной железы и atopических заболеваний для оптимизации терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
3. Sabih D E, Inayatullah M. Managing thyroid dysfunction in selected special situations. *Thyroid Research*. 2013; 6: 2.
4. Хавкин А.И., Земскова Е.А., Комарова О.Н. Клинико-инструментальные особенности сочетанных поражений щитовидной железы и желудка у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; № 1(149): 68–73.
5. Похлебкина А.А. Состояние щитовидной железы у детей с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом I типа. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии Сборник трудов. 2018; 88–96.
6. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Листопадова А.П., Струков Е.Л., Земскова Е.А., Замятина Ю.Е. Гормональный статус у детей с хроническим гастродуоденитом и коморбидной atopической патологией. В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, М.Ф. Ипполитовой. 2018; 93–99.
7. Novikova V.P., Iur'ev V.V., Tkachenko E.I., Strukov E.L., Liubimov I.A., Antonov P.V. Chronic gastritis in children with concomitant diseases of the thyroid gland. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; № 7: 40–43, 114.
8. Новикова В.П., Мельникова И.Ю., Земскова Е.А. Этиология хронического гастрита у детей и подростков с заболеваниями щитовидной железы. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011; № 4: M23-M23.
9. Новикова В.П., Бубнова Е.А. Хронический гастрит и заболевания щитовидной железы у детей. *Детская медицина Северо-Запада*. 2012; Т. 3(1): 75–84.
10. Земскова Е.А., Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Нажиганов О.Н. Хронический гастродуоденит у детей с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013; № 1(46): 32–34.
11. Bush R.K., Ehrlich E.N., Reed C.E. Thyroid disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1977 May; 59(5): 398–401.
12. Schwartz H.J. The relationship of thyroid disease and the atopical state. *Ann Allergy*. 1966 May; 24(5): 234–237.
13. Moens H.J., Wiersinga W.M., Drexhage H.A. Association between autoimmune thyroid disease, atopy and urticaria? *Lancet* 1984; 324: 582–3.
14. Зайдуллова Г.М. Функциональное состояние щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой в условиях гнотобиологической изоляции. Автореф. дис. ... Саратов; 1999.
15. Шамраева В.В. Прогностические критерии течения бронхиальной астмы у подростков. Дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск; 2004.
16. Лягина А., Косякова Н. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у детей в йоддефицитных регионах. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3(2): 9–11.
17. Камаева И.А., Шапорова Н.Л., Гайдук И.М. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы в сочетании с патологией щитовидной железы. *Медицинская иммунология*. 2013; Т 15(2): 147–154.
18. Pedullà M., Fierro V., Papaciuolo V., Alfano R. and Ruocco, E. (). Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children affected with atopical dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 1057–1060.
19. Pedullà M., Fierro V., Marzuillo P., et al. Subclinical hypothyroidism in atopical South Italian children. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2016; 5(3): 306–310.
20. Atopическая патология у детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия антропогенной нагрузки и йодного дефицита. Автореф. дис. ... д.м.н. Астрахань; 2010.
21. Акатова А.А., Н.В. Зайцева, И.И. Балаболкин и др. Зобная трансформация как фактор риска формирования ябронхиальной астмы у детей в условиях воздействия природно-техногенных факторов среды обитания. *Гигиена и санитария*. 2005; № 4: 10–13.
22. Маевский А.А. Немедикаментозная коррекция вторичного гипотиреоза у гормонзависимых больных бронхиальной астмой. *Здравоохранение Казахстана*. 1991; № 12: 39.

23. Балаболкин И.И., Арсеньева Е.Н., Баканов М.И., Юхтина Н.В. Особенности функционального состояния щитовидной железы и коры надпочечников у детей с бронхиальной астмой. Педиатрия. 1994; № 3: 6–8.
24. Вязникова М.И. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей при нарушении функции щитовидной железы. Вопросы трансфузиологии и клинической медицины. 1996: 70–71.
25. Ильина О.Ю. Особенности развития, клиники и течения бронхиальной астмы в сочетании с патологией щитовидной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2006.
26. Меньшикова Н.В. Морфо-функциональное состояние щитовидной железы у больных бронхиальной астмой в зависимости от длительности течения заболевания. Труды 1-го съезда общества патологоанатомов, 21–24 января 1997 г.; 141.
27. Черенкова О.В. Изменение функциональной активности щитовидной железы у больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронежская государственная медицинская академия. Воронеж; 2000.
28. Сорокман Т.В., Лозюк И.Я., Макарова О.В., Остапчук В.Г. Функциональное состояние гипоталамо-тиреоидной системы у детей с аллергодерматозами. Международный эндокринологический журнал. 2017; 13 (8): 581–585.
29. Земскова Е.А., Струков Е.Л., Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Антонов П.В. Избыточный рост *Eubacterium lentum* в пристеночной кишечной микрофлоре как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012; Т. 4(4): 73–77.
30. Оришак Е.А., Косякова К.Г., Нилова Л.Ю., Листопада А.П., Новикова В.П., Оганесян Е.Г. Выявление генов патогенности *E. coli*, выделенных при обследовании на дисбиоз детей с хроническим гастроуденитом и коморбидными заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2018; Т. 3(приложение): 24–28.
31. Новикова В.П., Листопада А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А. Кишечная микрофлора у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина. 2017; № 4(65): 30–34.
32. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н., Сыдинов А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. Пробиотики в профилактике и терапии atopического дерматита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2016; Т. 11(2): 51–57.
33. Sanjeev Kumar Shukla, Govind Singh, Shahzad Ahmad, Prabhat Pant, Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, *Microbial Pathogenesis*. 2018; 116: 2790–288, ISSN0882–4010.
34. Гурова М.М., Новикова В.П. Значение индекса коморбидности в оценке особенностей течения хронического гастроуденита у детей. Вопросы детской диетологии. 2016; Т. 14(2): 74–75.
35. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастроуденита у подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; Т. 97(6): 19–25.
36. Bakry O.A., Basha M.A., El Shafiee M.K., Shehata W.A. Thyroid Disorders Associated with Alopecia Areata in Egyptian Patients. *Indian Journal of Dermatology*. 2014; 59(1): 49–55. DOI:10.4103/0019–5154.123494.
37. Ghaffari J., Rokni G.R., Kazeminejad A., Abedi H. Association among Thyroid Dysfunction, Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema in Children with Alopecia Areata. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017; 5(3): 305–309.
38. Patel D., Li P., Bauer A.J., Castelo-Soccio L. Screening Guidelines for Thyroid Function in Children With Alopecia Areata. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(12): 1307–1310.
39. Stagi S., Pucci N., Di Grande L., et al. Increased Incidence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Patients with Vernal Keratoconjunctivitis. *International Journal of Endocrinology*. 2014; 2014: 804870.
40. Cho C.B., Stutes S.A., Altrich M.L., Ardoin S.P., Phillips G., Ogbogu P.U. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013; 110(1): 29–33.
41. Levy Y., Segal N., Weintrob N., Danon Y. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Archives of Disease in Childhood*. 2003; 88(6): 517–519.
42. Pedullà M., Uman, G., Fierro V., et al. (2017). Atopy as a risk factor for subclinical hypothyroidism development in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 30(8): 851–856. Retrieved 4 Feb. 2019, from doi:10.1515/jpem-2017–0007
43. Pedullà M., Fierro V., Marzuillo P., Capuano F., Miraglia del Giudice E., Ruocco E. Skin disease and thyroid autoimmunity in atopie South Italian children. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2016; 5(3): 288–292.
44. Jean Fedrick and J.A. Baldwin Thyroid Disease And Asthma *The British Medical Journal*. 1977 Dec. 10; 2(6101): 1539.
45. D’Angelo G., Marseglia L., Manti S., et al. Atopy and autoimmune thyroid diseases: melatonin can be useful? *Italian Journal of Pediatrics*. 2016; 42: 95.
46. Atopic eczema and thyroid autoimmunity Raffle, E.J. et al. *The Lancet*. 289(7497), 981–982.

REFERENCES

1. Allergologiya i immunologiya. [Allergology and immunology]. Natsional’noye rukovodstvo. Pod red. R.M. Khaitova, N.I. Il’inoi. M.: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian).

2. Khaitov R.M. Immunologiya. [Immunology]. Uchebnik. 2-ye izd. M.: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian).
3. Sabih D E, Inayatullah M. Managing thyroid dysfunction in selected special situations. *Thyroid Research*. 2013; 6: 2.
4. Khavkin A.I., Zemskova Ye.A., Komarova O.N. Kliniko-instrumental'nyye osobennosti sochetannykh porazheniy shchitovidnoy zhelezy i zheludka u detey. [Clinical and instrumental features of combined lesions of the thyroid gland and stomach in children]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; № 1(149): 68–73. (in Russian).
5. Pokhlebkina A.A. Sostoyaniye shchitovidnoy zhelezy u detey s narusheniyem tolerantnosti k glyukoze i sakhar-nym diabetom I tipa. [Thyroid condition in children with impaired glucose tolerance and type I diabetes]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii Sbornik trudov. 2018; 88–96. (in Russian).
6. Gurina O.P., Blinov A. Ye., Varlamova O.N., Listopadova A.P., Strukov Ye.L., Zemskova Ye.A., Zamyatina YU.Ye. Gormonal'nyy status u detey s khronicheskim gastroduodenitom i komorbidnoy atopicheskoy patologiyey. [Hormonal status in children with chronic gastro-duodenitis and comorbid atopic pathology]. V sbornike: Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskiye chteniya Sbornik trudov 2-y Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod redaktsiyey A.S. Simakhodskogo, V.P. Novikovoy, M.F. Ippolitovoy. 2018; 93–99. (in Russian).
7. Novikova V.P., Iur'ev V.V., Tkachenko E.I., Strukov E.L., Liubimov I.A., Antonov P.V. Chronic gastritis in children with concomitant diseases of the thyroid gland. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; № 7: 40–43, 114.
8. Novikova V.P., Mel'nikova I.YU., Zemskova Ye.A. Etiologiya khronicheskogo gastrita u detey i podrostkov s zabolevaniyami shchitovidnoy zhelezy. [Etiology of chronic gastritis in children and adolescents with thyroid diseases]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2011; № 4: M23-M23. (in Russian).
9. Novikova V.P., Bubnova Ye.A. Khronicheskiy gastrit i zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy u detey. [Chronic gastritis and thyroid disease in children]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012; T. 3(1): 75–84. (in Russian).
10. Zemskova Ye.A., Mel'nikova I.YU., Novikova V.P., Nazhiganov O.N. Khronicheskiy gastroduodenit u detey s soputstvuyushchim autoimmunnym tireoiditom. [Chronic gastroduodenitis in children with concomitant autoimmune thyroiditis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2013; № 1(46): 32–34. (in Russian).
11. Bush R.K., Ehrlich E.N., Reed C.E. Thyroid disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1977 May; 59(5): 398–401.
12. Schwartz H.J. The relationship of thyroid disease and the atopic state. *Ann Allergy*. 1966 May; 24(5): 234–237.
13. Moens H.J., Wiersinga W.M., Drexhage H.A. Association between autoimmune thyroid disease, atopy and urticaria? *Lancet* 1984; 324: 582–3.
14. Zaydullova G.M. Funktsional'noye sostoyaniye shchitovidnoy zhelezy u detey s bronkhial'noy astmoy v usloviyakh gnotobiologicheskoy izolyatsii. [The functional state of the thyroid gland in children with bronchial asthma in conditions of gnotobiological isolation]. Avtoref. dis. ... Saratov; 1999. (in Russian).
15. Shamrayeva V.V. Prognosticheskiye kriterii techeniya bronkhial'noy astmy u podrostkov. [Prognostic criteria for the course of bronchial asthma in adolescents]. Dis. ... kand. med. nauk. Khabarovsk; 2004. (in Russian).
16. Lyagina A., Kosyakova N. Kliniko-immunologicheskiye osobennosti techeniya bronkhial'noy astmy u detey v yoddefitsitnykh regionakh. [Clinical and immunological features of the course of bronchial asthma in children in iodine-deficient regions]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2006; 3(2): 9–11. (in Russian).
17. Kamayeva I.A., Shaporova N.L., Gayduk I.M. Kliniko-immunologicheskiye osobennosti bronkhial'noy astmy v sochetanii s patologiyey shchitovidnoy zhelezy. [Clinical and immunological features of bronchial asthma in combination with thyroid pathology]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2013; T 15(2): 147–154. (in Russian).
18. Pedullà M., Fierro V., Papacciulo V., Alfano R. and Ruocco, E. (). Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children affected with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 1057–1060.
19. Pedullà M., Fierro V., Marzuillo P., et al. Subclinical hypothyroidism in atopic South Italian children. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2016; 5(3): 306–310.
20. Atopicheskaya patologiya u detey, prozhivayushchikh v usloviyakh sochetannogo vozdeystviya antropogennoy nagruzki i yodnogo defitsita. [Atopic pathology in children living in conditions of combined exposure to anthropogenic stress and iodine deficiency]. Avtoref. dis. ... d.m.n. Astrakhan'; 2010. (in Russian).
21. Akatova A.A., N.V. Zaytseva, I.I. Balabolkin i dr. Zobnaya transformatsiya kak faktor riska formirovaniyabronkhial'noy astmy u detey v usloviyakh vozdeystviya prirodno-tekhnogennykh faktorov sredi obitaniya. [hymus transformation as a risk factor for the formation of apple-apple asthma in children under the influence of natural and man-made environmental factors]. *Gigiyena i sanitariya*. 2005; № 4: 10–13. (in Russian).
22. Mayevskiy A.A. Nemedikamentoznaya korrektsiya vtorichnogo gipotireoza u gormonzavisimykh bol'nykh bronkhial'noy astmoy. [Non-drug correction of secondary hypothyroidism in hormone-dependent patients with bronchial asthma]. *Zdravookhraneniye Kazakhstana*. 1991; № 12: 39. (in Russian).
23. Balabolkin I.I., Arsen'yeva E.H., Bakanov M.I., Yukhtina N.V. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya

- shchitovidnoy zhelezy i kory nadpochechnikov u detey s bronkhial'noy astmoy. [Features of the functional state of the thyroid gland and adrenal cortex in children with bronchial asthma]. *Pediatrics*. 1994; № 3: 6–8. (in Russian).
24. Vyaznikova M.JI. Osobennosti klinicheskogo techeniya bronkhial'noy astmy u detey pri narushenii funktsii shchitovidnoy zhelezy. [Peculiarities of the clinical course of bronchial asthma in children with impaired thyroid function]. *Voprosy transfuziologii i klinicheskoy meditsiny*. 1996: 70–71. (in Russian).
 25. Il'ina O.YU. Osobennosti razvitiya, kliniki i techeniya bronkhial'noy astmy v sochetanii s patologiyey shchitovidnoy zhelezy. [Features of development, clinic and course of bronchial asthma in combination with thyroid pathology]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. SPb.; 2006. (in Russian).
 26. Men'shikov N.V. Morfo-funktsional'noye sostoyaniye shchitovidnoy zhelezy u bol'nykh bronkhial'noy astmoy v zavisimosti ot dlitel'nosti techeniya zabolevaniya. [Morphological and functional state of the thyroid gland in patients with bronchial asthma, depending on the duration of the disease]. *Trudy 1-go s'yezda obshchestva patologoanatomov*, 21–24 yanvarya 1997 g.; 141. (in Russian).
 27. Cherenkova O.V. Izmeneniye funktsional'noy aktivnosti shchitovidnoy zhelezy u bol'nykh bronkhial'noy astmoy. [Changes in the functional activity of the thyroid gland in patients with bronchial asthma]. *Avtoref. dis. ... kand. med.nauk*. Voronezhskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya. Voronezh; 2000. (in Russian).
 28. Sorokman T.V., Lozyuk I.YA., Makarova O.V., Ostapchuk V.G. Funktsional'noye sostoyaniye gipofizarno-tireoidnoy sistemy u detey s allergodermatozami. [The functional state of the pituitary-thyroid system in children with allergic dermatosis]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal*. 2017; 13 (8): 581–585. (in Russian).
 29. Zemskova Ye.A., Strukov Ye.L., Mel'nikova I.YU., Novikova V.P., Antonov P.V. Izbytochnyy rost Eubacterium lentum v pristenochnoy kishechnoy mikroflоре kak faktor riska razvitiya autoimmunnogo tireoidita u detey. [Excessive growth of Eubacterium lentum in the parietal intestinal microflora as a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis in children]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2012; T. 4(4): 73–77. (in Russian).
 30. Orishak Ye.A., Kosyakova K.G., Nilova L.YU., Listopadova A.P., Novikova V.P., Oganetsyan E.G. Vyyavleniye genov patogennosti E. coli, vydelennykh pri obsledovanii na disbioz detey s khronicheskim gastroduodenitom i komorbidnymi zabolevaniyami. [Identification of genes for pathogenicity of E. coli, isolated during examination of children with chronic gastroduodenitis and dysbiosis for dysbiosis]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; T. 3(prilozheniye): 24–28. (in Russian).
 31. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S. Ye., Demchenkova O.A. Kishechnaya mikrobiota u detey s bronkhial'noy astmoy. [Intestinal microbiota in children with asthma]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2017; № 4(65): 30–34 (in Russian).
 32. Zaslavskiy D.V., Novikova V.P., Chuprov I.N., Sydikov A.A., Khvedelidze M.G., Tatarskaya O.B. Probiotiki v profilaktike i terapii atopicheskogo dermatita u detey. [Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016; T. 11(2): 51–57. (in Russian).
 33. Sanjeev Kumar Shukla, Govind Singh, Shahzad Ahmad, Prabhat Pant, Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, *Microbial Pathogenesis*. 2018; 116: 2790–288, ISSN0882–4010.
 34. Gurova M.M., Novikova V.P. Znachenie indeksa komorbidnosti v otsenke osobennostey techeniya khronicheskogo gastroduodenita u detey. [The value of the comorbidity index in assessing the course of chronic gastroduodenitis in children]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2016; T. 14(2): 74–75. (in Russian).
 35. Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Primeneniye indeksa komorbidnosti dlya otsenki vliyaniya sochetannoy patologii na kharakter techeniya khronicheskogo gastroduodenita u podrostkov.[The use of comorbidity index to assess the effect of comorbidity on the course of chronic gastroduodenitis in adolescents]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; T. 97(6): 19–25. (in Russian).
 36. Bakry O.A., Basha M.A., El Shafiee M.K., Shehata W.A. Thyroid Disorders Associated with Alopecia Areata in Egyptian Patients. *Indian Journal of Dermatology*. 2014; 59(1): 49–55. DOI:10.4103/0019–5154.123494.
 37. Ghaffari J., Rokni G.R., Kazeminejad A., Abedi H. Association among Thyroid Dysfunction, Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema in Children with Alopecia Areata. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017; 5(3): 305–309.
 38. Patel D., Li P., Bauer A.J., Castelo-Soccio L. Screening Guidelines for Thyroid Function in Children With Alopecia Areata. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(12): 1307–1310.
 39. Stagi S., Pucci N., Di Grande L., et al. Increased Incidence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Patients with Vernal Keratoconjunctivitis. *International Journal of Endocrinology*. 2014; 2014: 804870.
 40. Cho C.B., Stutes S.A., Altrich M.L., Ardoin S.P., Phillips G., Ogbogu P.U. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2013; 110(1): 29–33.
 41. Levy Y., Segal N., Weintrob N., Danon Y. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Archives of Disease in Childhood*. 2003; 88(6): 517–519.

42. Pedullà M., Uman, G., Fierro V., et al. (2017). Atopy as a risk factor for subclinical hypothyroidism development in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 30(8): 851–856. Retrieved 4 Feb. 2019, from doi:10.1515/jpem-2017-0007
43. Pedullà M., Fierro V., Marzuillo P., Capuano F., Miraglia del Giudice E., Ruocco E. Skin disease and thyroid autoimmunity in atopic South Italian children. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2016; 5(3): 288–292.
44. Jean Fedrick and J.A. Baldwin Thyroid Disease And Asthma *The British Medical Journal*. 1977 Dec. 10; 2(6101): 1539.
45. D'Angelo G., Marseglia L., Manti S., et al. Atopy and autoimmune thyroid diseases: melatonin can be useful? *Italian Journal of Pediatrics*. 2016; 42: 95.
46. Atopic eczema and thyroid autoimmunity Raffle, E.J. et al. *The Lancet*. 289(7497), 981–982.