

Нарушения функции щитовидной железы после иммунной восстановительной терапии

© Г.А. Мельниченко¹, А.А. Глибка^{1*}, О.Ю. Демичева²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

² Медицинский центр “Вэссел Клиник”, Москва, Россия

Медикаментозное воздействие на иммунную систему нередко приводит к развитию таких нежелательных явлений, как аутоиммунные заболевания. При этом из всех органов эндокринной системы чаще всего поражается щитовидная железа, орган, особенности эмбрионального развития которого предрасполагают как к спонтанным, так и индуцированным поражениям при различном аутоиммунном влиянии.

Известны цитокин-индуцированные тиреоидиты (в 50–70% случаев протекают как деструктивный вариант), поражения щитовидной железы при применении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (check-point inhibitors) (использование комбинированной схемы лечения CTLA-4 + PD-1/PD-L1 приводит к возрастанию частоты гипотиреоза до 20%). Некоторые исследователи видят влияние на иммунные процессы даже в таких ятрогенных тиреопатиях, как индуцированные литием нарушения работы железы.

Авторы, описывающие эти поражения, отмечают, что предрасположенность к аутоиммунным поражениям щитовидной железы или же сам характер заболевания, по поводу которого проводится лечение (литий при биполярном аффективном расстройстве; интерферон α при гепатите С), также имеют в своей основе аутоиммунные механизмы.

Национальными и международными ассоциациями приняты клинические рекомендации по многим из этих ситуаций, и врачи ознакомлены с оптимальными алгоритмами скрининга в группах риска и методами коррекции возникших нарушений.

Иммунная восстановительная терапия (ИВТ) активно используется при лечении многих болезней, и воздействие этой группы препаратов на щитовидную железу наиболее подробно описано при лечении рассеянного склероза, ВИЧ-инфекции, а также после трансплантации костного мозга гемопоэтическими стволовыми клетками. Особенность неспецифического воздействия препаратов ИВТ на щитовидную железу может приводить к транзиторным нарушениям или манифестировать в позднем отдаленном периоде после завершения курса ИВТ, что затрудняет прицельную диагностику целого спектра заболеваний, а значит, повышает риск развития и прогрессирования осложнений, ухудшает качество жизни пациента и его прогноз.

В данной статье мы ознакомим наших читателей с адаптированным вариантом европейских клинических рекомендаций по нарушениям функции щитовидной железы при проведении ИВТ, которые были опубликованы в 2019 г. и должны привлечь внимание не только эндокринологов, но и ревматологов, инфекционистов, трансплантологов, терапевтов, врачей общей практики и других смежных специальностей. Ранее в журнале “Клиническая и экспериментальная тиреология” уже было представлено описание иммуноопосредованных эндокринопатий, развивающихся при проведении терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у онкологических пациентов. Они имеют свои отличительные черты и будут интересны при изучении нежелательных явлений в плане влияния на функцию щитовидной железы. Освещенные в статье клинические рекомендации открывают перед эндокринологами новые аспекты влияния современных лекарственных препаратов на щитовидную железу.

Ключевые слова: иммунная восстановительная терапия, алектузумаб, высокоактивная антиретровирусная терапия, нарушение функции щитовидной железы, гипотиреоз, гипертиреоз, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.

Thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy

© Galina A. Melnichenko¹, Anastasia A. Glibka^{1*}, Olga Y. Demicheva²

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² Medical Center “Wessel Clinic”, Moscow, Russia

Medication effects on the immune system often lead to the development of adverse events such as autoimmune diseases. The thyroid gland is organ whose embryonic development features are predisposed spontaneous and induced lesions with various autoimmune effects.

Cytokinin-induced thyroiditis (in 50–70% of cases proceeds as a destructive thyroiditis), thyroid dysfunction following immune checkpoint inhibitors (using the combined treatment CTLA-4 + PD-1/PD-L1 leads to an increase hypothyroidism rates up to 20%). Some researchers presume that can develop thyroid dysfunction following treatment lithium.

Authors emphasize that predisposition to autoimmune mechanisms thyroid diseases also has bipolar affective disorder and treatment with interferon-alfa in hepatitis C.

For many of these clinical situations, national and international associations adopted clinical recommendations and physicians have been introduced to optimal screening algorithm of correcting treatment in risk groups. Immune rehabilitation therapy (IRT) is actively used in the treatment of many diseases. The effect of these drugs on the thyroid gland is most fully described for multiple sclerosis, HIV infection and bone marrow transplantation. The peculiarity of the non-specific effect of IRT preparations on the thyroid gland can lead to transient disorders or manifest in the late long-term period after completion of the IRT. This complicates the targeted diagnosis of a whole range of diseases, which means it increases the risk of development and progression of complications, worsens the patient's quality of life and prognosis.

In this article we reviewed for our readers European clinical guidelines for thyroid dysfunction, following IRT, published in 2019. The recommendations are relevant not only for Endocrinologists, but also for Rheumatologists, Infectious disease specialists, Transplantologists, GP and many other specialties. Earlier, in the Journal of Clinical and Experimental Thyroidology a description was already made for immuno-mediated endocrinopathies, developing in the treatment of cancer patients with inhibitors of immune response control points. These endocrinopathies have their own distinctive features and are of interest in the study of adverse events from the thyroid gland. They are reflected in clinical recommendations and open up new aspects for the Endocrinologists about the effect of modern drugs on the thyroid gland.

Key words: *immune reconstitution therapy, alemtuzumab, highly active antiretroviral therapy, thyroid dysfunction, hypothyroidism, hyperthyroidism, immune checkpoint inhibitors.*

Нарушение функции щитовидной железы [1] является распространенным побочным эффектом при лечении многих заболеваний и встречается при использовании интерферона α , интерлейкина-2, талидомида, амиодарона, радиационной терапии, препаратов лития [2], бексаротина, ингибиторов тирозинкиназы, кроме того, возникают иммуноопосредованные нежелательные явления при осуществлении терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (CTLA-4, PD-1, PD-L1) [3]

Выявление иммуноопосредованных побочных явлений и определение степени их тяжести по “общим терминологическим критериям неблагоприятных событий” (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE [4]) позволяют принять решение о возможности продолжения данной противоопухолевой терапии, осуществлении дополнительного специфического лечения эндокринологического нежелательного явления (например, левотироксинемии натрия и пр.) или назначении глюкокортикоидов (гидрокортизона или преднизолона [5]) для целого спектра аутоиммунных поражений различных органов и систем (например, органов желудочно-кишечного тракта) [6]. Нередко неспецифическая клиническая картина при развитии аутоиммунных поражений может быть неверно интерпретирована лечащим онкологом, что усугубляется отсутствием достоверных прогностических маркеров, а значит, потенциально возможно возрастание риска развития жизнеугрожающих осложнений и даже фатальных исходов (например, при надпочечниковой недостаточности, манифестном тиреотоксикозе, фульминантном сахарном диабете и пр.).

Нарушение функции щитовидной железы часто возникает как аутоиммунное осложнение при проведении иммунной восстановительной терапии (ИВТ) у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим течением рассеянного склероза, получающих лечение алектузумабом (гуманизированным моноклональным антителом, избирательно нацеленным на CD52 [7]), приводящее к развитию лимфоцитопении, с последующим восстановлением числа иммунных клеток (в течение 3–12 мес). Реже тиреоидные нарушения инициируются высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией [8] или у лиц, перенесших трансплантацию костного мозга гемопоэтическими стволовыми клетками [1].

Интересно, что о дисфункции щитовидной железы сравнительно редко сообщают при использовании алектузумаба для лечения ревматоидного артрита, онкологических заболеваний крови или после проведения трансплантации. Это заставляет задуматься о возможном дополнительном аутоиммунном механизме воздействия основного (неэндокринологического) заболевания на щитовидную железу, что может привести к усугублению или манифестированию нарушений ее функции при проведении ИВТ.

Были выявлены определенные закономерности в группах пациентов, пролеченных алектузумабом [7, 9], или после проведения ВААРТ: чаще встречается болезнь Грейвса (у некоторых определяется эндокринная офтальмопатия [9]), реже – гипотиреоз и тиреоидит. А вот у пациентов после трансплантации костного мозга, наоборот, преобладает гипотиреоз.

В 2019 г. группой английских и испанских врачей были подготовлены клинические рекомендации по ведению пациентов, проходящих в рамках лечения основного заболевания курс ИВТ. Транзиторные на-

рушения или манифестация дисфункции щитовидной железы в позднем отдаленном периоде (после завершения курса ИВТ) повышают риск развития и прогрессирования осложнений, ухудшают качество жизни пациента и течение основного заболевания. В нашей стране на законодательном уровне активно внедряются клинические рекомендации, основная цель которых – достижение баланса между оптимальной медицинской направленностью и стремлением избежать избыточной нагрузки на систему здравоохранения. Обычно модель таких рекомендаций базируется на нозологической форме заболевания, и пока не принято создавать подобные гайдлайны по осложнениям, развившимся в ходе специфической терапии основного заболевания. Именно поэтому мы считаем важным обратить внимание на спектр эндокринологических осложнений, которые могут возникнуть при проведении иммунной восстановительной терапии, и в данной статье демонстрируем краткий перевод опубликованных тезисов.

Для упрощения восприятия рекомендаций их авторами выделены отдельные клинические блоки (в зависимости от этапа проведения ИВТ): перед ИВТ, при проведении ИВТ и тактика действий при развитии дисфункции щитовидной железы. Используемая система оценки качества хорошо известна российским читателям, хотя и несколько отличается от принятой в отечественных клинических рекомендациях. Она состоит из оценки силы (1 = сильная, связанная с фразой “рекомендуется” и 2 = слабая, связанная с фразой “предлагается”) и уровня (∅∅∅∅ = очень низкий, ∅∅∅∅ = низкий, ∅∅∅∅ = умеренный и ∅∅∅∅ = высокий) доказательности рекомендации.

Перед проведением иммунной восстановительной терапии вне зависимости от заболевания, по поводу которого проводится ИВТ, всем больным рекомендуется оценка ТТГ

Рекомендуется определение тиреотропного гормона (ТТГ) всем пациентам до проведения ИВТ [9]. При выявлении уровня ТТГ вне референсного интервала должен исследоваться св.Т₄ (св.Т₃, если имеется возможность) – 1, ∅∅∅∅. Предлагается не проводить рутинное определение антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) или антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ) перед проведением ИВТ – 2, ∅∅∅∅. *Не рекомендуется* проводить плановое УЗИ или плановую скintiграфию щитовидной железы перед проведением ИВТ (только в рамках дифференциальной диагностики) – 1, ∅∅∅∅.

ИВТ не является противопоказанием к началу или повторному лечению при уже имеющемся нару-

шении функции щитовидной железы, но в этом случае *рекомендуется* проведение предварительной консультации эндокринолога – 1, ∅∅∅∅.

Наличие тиреотоксикоза с эндокринной офтальмопатией является противопоказанием к применению ИВТ. ИВТ может проводиться после достижения стабилизации состояния – 1, ∅∅∅∅.

Итог: данный блок рекомендаций может быть осуществлен в реалиях медицинской помощи нашей страны.

Рекомендации по ведению пациентов, получающих иммунную восстановительную терапию

Рекомендуется определение ТТГ при проведении ИВТ (при возможности также измеряется уровень св.Т₄) – 1, ∅∅∅∅. *Рекомендуется* повторить определение ТТГ в течение 1 мес, если уровень ТТГ ниже референсного интервала (0,10–0,39 мЕд/л) – 1, ∅∅∅∅. Если ТТГ повышен (совместно со св.Т₄) или если ТТГ подавлен (<0,10 мЕд/л) (совместно со св.Т₄ и св.Т₃), *рекомендуется* повторить определение ТТГ в течение 2 нед совместно со св.Т₄ – 1, ∅∅∅∅.

После применения *алемтузумаба* *рекомендуется* проводить контроль ТТГ каждые 3 мес в течение 4 лет [9], при этом пропусков быть не должно, так как нарушение функции щитовидной железы может развиваться быстро – 1, ∅∅∅∅. *Не рекомендуется* проводить регулярный мониторинг ТТГ после ВААРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией – 1, ∅∅∅∅.

Рекомендуется после проведения ИВТ разъяснить пациентам клинические признаки и симптомы возможных нарушений функции щитовидной железы (чрезмерное потоотделение, необъяснимая потеря веса или, наоборот, его увеличение, раздражительность, тахикардия, выраженная усталость) – 1, ∅∅∅∅.

Не рекомендуется проводить рутинное измерение аутоантител к щитовидной железе при эутиреозе на момент обследования – 1, ∅∅∅∅.

Итог: в данном блоке рекомендаций проводится дифференцировка в зависимости от применяемой терапии и особое внимание уделяется частоте проведения контрольных лабораторных исследований.

Рекомендации по ведению пациентов, у которых развилось нарушение функции щитовидной железы после проведения иммунной восстановительной терапии

Рекомендуется обратиться к эндокринологу в течение 2–4 нед при выявлении нарушения функции щитовидной железы, подтвержденной при повторном тестировании, включая бессимптомные случаи – 1, ∅∅∅∅.

Рекомендуется незамедлительно начать лечение, если у пациента имеются симптомы заболевания щитовидной железы, высокий риск (беременность, сердечно-сосудистые заболевания) или если нарушение функции щитовидной железы сохраняется дольше 3 мес – 1, ØØØØ. В других случаях предлагается отложить лечение на 3 мес, так как возможно восстановление эутиреоидного состояния – 2, ØØØØ.

Не рекомендуется плановое проведение УЗИ или сцинтиграфии щитовидной железы после проведения ИВТ – 1, ØØØØ. При выявлении тиреотоксикоза после проведения ИВТ *рекомендуется* измерение АТ к рТТГ и/или проведение сцинтиграфии щитовидной железы или УЗИ с цветным доплеровским картированием кровотока для проведения дифференциальной диагностики между болезнью Грейвса и деструктивным тиреоидитом – 1, ØØØØ.

Рекомендуется проводить лечение пациентов со стойким гипертиреозом и/или осуществлять симптоматическую терапию болезни Грейвса в течение 12–18 мес в качестве первой линии терапии – 1, ØØØØ. Предлагается использовать режим “блокируй и замещай” для лучшего контроля болезни Грейвса – 2, ØØØØ. Предлагается рассмотреть возможность проведения радиоiodтерапии или оперативное лечение болезни Грейвса [7] в случаях с рецидивирующим течением, при непереносимости лекарственных препаратов, предпочтении пациента или неконтролируемом колебании лабораторных показателей функции щитовидной железы – 2, ØØØØ.

Рекомендуется определить наличие АТ к ТПО и АТ к рТТГ у пациентов с гипотиреозом, развившимся после проведения ИВТ – 1, ØØØØ. *Рекомендуется* начать лечение левотироксином натрия при явном гипотиреозе – 1, ØØØØ и при субклиническом, но стойком (>3 мес) гипотиреозе с клиническими симптомами заболевания – 1, ØØØØ. Предлагается провести пробную отмену левотироксина натрия через 12 мес (непрерывной заместительной гормональной терапии), чтобы определить, восстановилась ли функция щитовидной железы после проведения ИВТ (это возможно в случаях гипотиреоза с положительными АТ к рТТГ; гипотиреоза, которому предшествовал тиреотоксикоз или суточная доза левотироксина натрия была ≤50 мкг) – 2, ØØØØ.

Рекомендуется проводить мониторинг ТТГ и св.Т₄ каждые 3 мес в течение первого года после инициации терапии левотироксином натрия (при отрицательных АТ к рТТГ), затем в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению гипотиреоза – 1, ØØØØ. Предлагается проводить мониторинг ТТГ и св.Т₄ каждый месяц в течение 6 мес после инициации терапии левотироксином натрия (при положительных АТ к рТТГ), затем каждые 3 мес; если уро-

вень ТТГ стабильный, контроль может проводиться согласно клиническим рекомендациям – 2, ØØØØ.

Предлагается провести консультацию у эндокринолога, если у пациента был гипотиреоз (при положительных АТ к рТТГ), сменившийся тиреотоксикозом – 2, ØØØØ.

Рекомендуется консервативный метод лечения с симптоматической терапией (β-блокаторами) у пациентов с подтвержденным тиреоидитом и последующим динамическим контролем в отношении развития других форм нарушения функции щитовидной железы. Лечение стероидными препаратами может рассматриваться при сильной боли в области шеи или в случаях тяжелого тиреотоксикоза [7] – 1, ØØØØ.

Рекомендуется предупреждать пациентов, проходящих ИВТ, чтобы они сообщали о развитии признаков и симптомов эндокринной офтальмопатии (проптоз, диплопия, орбитальное воспаление) – 1, ØØØØ. Предлагается проводить лечение эндокринной офтальмопатии после проведения ИВТ так же, как и при спонтанном заболевании. Особое внимание следует уделить сбору анамнеза у пациентов с рассеянным склерозом, так как они могут уже проходить лечение стероидными препаратами – 2, ØØØØ.

Итог: во многом предложенные рекомендации совпадают с отечественными клиническими рекомендациями [10–12], однако предлагается проведение отмены заместительной терапии левотироксином натрия (в некоторых случаях) и указывается план по динамическому контролю лабораторных показателей.

Предлагается проведение контроля функции щитовидной железы ежемесячно у беременных женщин или планирующих беременность в течение 4 лет после завершения последнего курса ИВТ. При выявлении нарушения функции щитовидной железы предлагается немедленно обратиться к эндокринологу – 2, ØØØØ. *Рекомендуется* продолжать прием левотироксина натрия и поддерживать уровень ТТГ в диапазоне, согласно рекомендациям ЕТА и АТА, для женщин с гипотиреозом, развившимся после проведения ИВТ, планирующих беременность (откладывая попытку отмены левотироксина натрия до родов и кормления грудью) – 1, ØØØØ.

Заключение

До публикации в 2019 г. европейских клинических рекомендаций (2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy) эндокринологи РФ мало внимания уделяли изучению проблем нарушений функции щитовидной железы после про-

ведения иммунной восстановительной терапии. Даже в российских специализированных журналах (“Современная ревматология”, “Научно-практическая ревматология”, “Эпидемиология и инфекционные болезни”, “ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии”, “Трансплантология” и др.) практически невозможно найти данные о нарушениях функции щитовидной железы при проведении иммунной восстановительной терапии.

Наиболее любопытным представляется тот факт, что аутоиммунные тиреоидные нарушения различаются в зависимости от проводимой терапии основного заболевания, вызывающего нежелательное явление со стороны функции щитовидной железы. На фоне проведения иммунной восстановительной терапии значимо чаще встречается болезнь Грейвса в отличие от иммуноопосредованных эндокринологических нежелательных явлений, возникающих при лечении ингибиторами контрольных точек иммунного ответа или препаратами лития, где в группе нарушений функции щитовидной железы доминирует гипотиреоз, а при развитии цитокин-индуцированных тиреопатий клиническая картина чаще представлена деструктивным поражением. Данные клинические варианты аутоиммунного поражения щитовидной железы, которые могут развиваться в качестве осложнения проводимой терапии, доказывают необходимость детального изучения механизмов изменения иммунной системы (возможно, с применением молекулярно-генетического анализа, исследования *in vivo* и *in vitro* или др.) или разработка принципиально новых научных моделей исследований.

В обсуждаемых рекомендациях содержатся актуальные предложения, которые могут быть легко приняты для использования в клинической практике в сообществе врачей России.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы [References]

- Muller I, Moran C, Lecumberri B, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *Eur Thyroid J*. 2019;8(4):173-185. <https://doi.org/10.1159/000500881>.
- Kraszewska A, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, et al. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder. *Psychiatr Pol*. 2014;48(3):417-428. <https://doi.org/10.12740/PP/21684>.
- Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2018. – Т. 14. – №4. – С. 4-12. [Nuralieva NF, Troshina EA, Melnichenko GA. Lesions in endocrine glands as a complication of immunotherapy in the practice of oncologist. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):4-12. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket9875>.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). National Institutes of Health. National Cancer Institute Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services; 2017. 147 p. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2018. – Т. 8. – С. 636-665. [Procenko SA, Antimonik NYu, Bershtejn LM, et al. Prakticheskie rekomendacii po upravleniyu immunooposredovannymi nezhelatel'nymi yavleniyami. *Zlokachestvennyye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2*. 2018; 8:636-665. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-636-665>.
- Foller S, Oettel-Heuchel H, Fetter I, et al. [Adverse events of immune checkpoint inhibitors. (In German)]. *Urologe A*. 2017; 56(4):486-491. <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0342-3>.
- Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from european multiple sclerosis experts. *CNS Drugs*. 2017;31(1):33-50. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0394-8>.
- Parsa AA, Bhargava A. HIV and thyroid dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(2):127-131. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9248-6>.
- Pariani N, Willis M, Muller I, et al. Alemtuzumab-induced thyroid dysfunction exhibits distinctive clinical and immunological features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):3010-3018. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00359>.
- Руководство для врачей общей практики (семейных врачей). Гипотиреоз. – Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации, 2015. [Guide for general practitioners (family doctors). *Gipotireoz. Assotsiatsiya vrachey obshchey praktiki (semeynykh vrachey) Rossiyskoy Federatsii*; 2015. (In Russ.)] Доступно по: <https://docplayer.ru/57473262-Gipotireoz-mr27-rukovodstva-dlya-vrachey-obshchey-praktiki-semeynykh-vrachey-god-utverzheniya-chastota-peresmotra-2015-peresmotr-kazhde-3-goda.html>. Ссылка активна на 01.12.2019.
- Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения // Медицинский совет. – 2016. – №3. – С. 79-81. [Morgunova TB, Fadeev VV. Hypothyroidism: current diagnostic and treatment principles. *Medicinskii sovet*. 2016;(3):79-81. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-79-81>.
- Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – №6. – С. 67-77. [Troshina EA, Sviridenko NY, Vanushko VE, et al. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problemy endokrinologii*. 2014;60(6):67-77. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/probl201460667-77>.

Информация об авторах [Authors info]

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Galina A. Melnichenko**, MD, PhD, Professor]; e-mail: teofrast2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038

***Глибка Анастасия Андреевна**, аспирант [**Anastasiya A. Glibka**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russian Federation]; телефон: 8-967-160-77-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>; eLibrary SPIN: 3649-6340; e-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Демичева Ольга Юрьевна, врач-эндокринолог [**Olga Y. Demicheva**, doctor]; адрес: Россия, 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 14, корп. 4 [address: 14 Aviakonstruktora Mikoyana street, 125252, Moscow, Russian Federation]; e-mail: demiol@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-7956>

Как цитировать [To cite this article]

Мельниченко Г.А., Глибка А.А., Демичева О.Ю. Нарушения функции щитовидной железы после иммунной восстановительной терапии // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2019. – Т. 15. – №4. – С. 156-161. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12225>

Melnichenko GA, Glibka AA, Demicheva OY. Thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(4): 156-161. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12225>

Рукопись получена: 06.12.2019. **Рукопись одобрена:** 06.04.2020. **Опубликована online:** 28.04.2020.

Received: 06.12.2019.

Accepted: 06.04.2020.

Published online: 28.04.2020.