

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ГИПЕРТИРЕОЗА

Д.А. Дрометр, И.А. Тузанкина, А.В. Кияев

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург (директор — академик РАН В.А. Черешнев)

Immunological Aspects of Differential Diagnostics of Hyperthyroidism

D. Drometr, I. Tuzankina, A. Kiyaev

Institute of immunology and physiology of Russian Academy of Sciences (Ekaterinburg)

Введение

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия в Европе и США, продемонстрировали высокую распространенность синдрома гипертиреоза (СГ). По данным исследования, проведенного в США с 1988-го по 1994 г., манифестный гипертиреоз наблюдался у 0,5% взрослой популяции в возрасте от 12 до 80 лет, а субклинический — в 0,8% случаев [19]. В Викгемском исследовании явный гипертиреоз выявлен у 2% взрослых женщин, а его распространенность у женщин была в 10 раз выше, чем у мужчин [35]. Этиологическая структура СГ гетерогенна [1] и представлена следующими основными нозологическими формами: аутоиммунные тиреопатии (болезнь Грейвса—Базедова (БГБ) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ), в котором выделяют безболевого, послеродового и цитокин-индуцированные варианты); функциональная автономия (ФА) и подострый тиреоидит. Многообразие этиологических вариантов синдрома гипертиреоза, схожих как по клиническим, так и по лабораторным проявлениям, зачастую затрудняет проведение дифференциальной диагностики с помощью доступных в клинической практике рутинных методов, что диктует необходимость поиска специфических иммунологических маркеров, отражающих патогенетическую суть заболеваний.

Иммунологические аспекты патогенеза

Исторически применение иммунологических методов для изучения патогенеза заболеваний ЩЖ, проявляющихся гипертиреозом, началось в 1956 г. с сообщения Адамса и Пурвеса, которые установили наличие в крови ЛАТС (вещество, длительно стимули-

рующее щитовидную железу) у пациентов с БГБ [11]. В настоящее время доказано, что важную роль в формировании большинства заболеваний играют патологические изменения иммунной системы. Установлено, что развитие и течение аутоиммунной патологии в ЩЖ (БГБ и АИТ) сопровождается нарушениями как в гуморальном (выработка органоспецифических антител к ЩЖ и АТ-рТТГ), так и в клеточном звене иммунитета. Основными механизмами клеточного аутоиммунитета являются [15]:

- 1) тимусная (центральная) толерантность, обусловленная тимусной анергией и разрушением в тимусе аутореактивных Т-лимфоцитов;
- 2) клоновое неузнавание за счет физического или иммунологического барьера на пути к узнаванию антигена;
- 3) периферическая толерантность, обусловленная анергией или апоптозом Т-лимфоцитов, в первую очередь за счет экспрессии молекул HLA класса II на непрофессиональных антиген-презентирующих клетках;
- 4) активная супрессия, обусловленная иммунологическим сдвигом за счет взаимного подавления Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Т-хелперов 2-го типа (Th2) при помощи секреции специфических цитокинов (Th1-клетки замедляют типовую гиперчувствительность, а Th2-клетки — аллергический ответ и стимуляцию В-клеток).

Нарушение этих механизмов ведет к срыву иммунологической толерантности и развитию аутоиммунного процесса. Однако нарушение каждого механизма в отдельности не приводит к развитию патологии [15], что говорит о том, что аутоиммунная патология ЩЖ — это результат действия множества повреждающих факторов. На сегодняшний день вы-

двинут ряд теорий развития аутоиммунных процессов в ЩЖ. Так, N.K. Jerne и соавт. в 1974 г. высказали предположение о том, что первичное появление антител (иммуноглобулинов) к антигенам щитовидной железы приводит к инициации образования вторичных антител — антиидиотипических антител, которые комплексируются с рецептором ТТГ и оказывают стимулирующее влияние на функцию ЩЖ. Такие антиидиотипические антитела, комплексируясь с рецептором ТТГ, опосредуют (осуществляют) связывание как ТТГ, так и тиреоидстимулирующих антител [18]. Также интересна теория Вольпе, в соответствии с которой аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, БГБ) развиваются в организме, имеющем дефект в системе иммунологического выживания. В этих условиях выживают и пролиферируют Т-лимфоциты, возникающие в результате спонтанной мутации и обладающие способностью реагировать с органоспецифическими антигенами (антигены щитовидной железы), то есть появляются форбидные (“запрещенные”) клоны Т-лимфоцитов. Это обусловлено снижением другой субпопуляции Т-лимфоцитов — Т-регуляторных клеток, количество которых у больных БГБ снижено. Некоторые из этих Т-лимфоцитов ведут себя как Т-помощники (хелперы) и, взаимодействуя с В-лимфоцитами, способствуют образованию ими органоспецифических антител. В одном случае такие подтипы Т- и В-лимфоцитов вовлечены в образование иммуноглобулинов, не оказывающих стимулирующего влияния на функцию щитовидной железы (АИТ), в другом — в образование иммуноглобулинов, способных оказывать такое действие (БГБ) [37]. Инициации образования антител к ЩЖ могут способствовать некоторые бактерии, в частности *Yersinia enterocolitica*, которые обладают способностью специфически комплексоваться с ТТГ [41]. Было показано, что, помимо *Yersinia enterocolitica*, другие бактерии, например микоплазма, также имеют белковую структуру (ТТГ-подобный рецептор), которая способна комплексоваться с ТТГ, что и инициирует образование антител к рецептору ТТГ [30]. Не исключено, что перечисленные бактерии способны взаимодействовать с рецептором ТТГ и инициировать образование соответствующих антител лишь при участии макрофагов и лимфокинов, секретируемых этими макрофагами. Не исключается и роль аллергических реакций в механизмах образования антител к рецептору ТТГ [2]. Так, при V типе гиперчувствительности (стимулирующий тип реакции) участвуют антитела, не обладающие комплемент-связывающей активностью. Если эти антитела направлены против тех или иных компонентов клеточной поверхности, участвующих в физиологической актива-

ции клетки, то можно ожидать, что антитела будут вызывать стимуляцию данного типа клеток. Такие реакции наступают при воздействии на клетку антител, направленных против рецепторов физиологических медиаторов — в данном случае ТТГ. Это подтверждает и работа японских ученых, в которой выявлена одномоментная ремиссия БГБ и аллергических заболеваний, и наоборот, при рецидиве БГБ после курса тиреостатической терапии, который сопровождался повышением уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), был повышен и уровень иммуноглобулина Е (IgE) [31]. Следует отметить, что в основе механизмов развития всех аутоиммунных тиреопатий лежит первичный дефект тиреоцитов, которые приобретают способность экспрессировать HLA-антигены II класса (видимо, сцепленная с носительством определенных гаплотипов HLA), так как экспрессия HLA-рецепторов II класса на тиреоцитах в норме отсутствует [27]. Также показано, что степень экспрессии HLA-DR на тиреоцитах тесно коррелирует с уровнем антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) при АИТ и БГБ [26]. В дальнейшем при БГБ в ЩЖ обнаруживается поликлональный Т-клеточный ответ, о чем свидетельствует микрогетерогенность транскриптов гена рецептора Т-лимфоцитов V [24]. При чем речь идет о гетерогенности как Т-клеток, так и аутоантигенов ЩЖ [34]. По-видимому, активируются Т-хелперы 2-го типа, которые начинают выделять цитокины, в частности ИЛ-4 и ИЛ-5, далее активированные CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоциты, В-лимфоциты опосредованно адгезивными молекулами (ICAM-1, ICAM-2, Е-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD44), инфильтрируют паренхиму ЩЖ [38], где уже сами клетки ЩЖ экспрессируют ряд провоспалительных молекул в ответ на действие цитокинов и сублетальных атак комплемента, которые могут происходить при БГБ, такие как антигены HLA класса II, молекулы адгезии и CD40 [25]. В результате цитокины и сигнальные молекулы инициируют антигенспецифическую стимуляцию В-лимфоцитов, и в дальнейшем начинается продукция специфических иммуноглобулинов против различных компонентов тиреоцитов (АТ-ТГ, АТ-ТПО и АТ-рТТГ, которые имеют основное значение в патогенезе БГБ). Таким образом, сам тиреоцит может вносить прямой вклад в прогрессирование аутоиммунного процесса, и, судя по всему, индивидуальные особенности регуляции этих взаимодействий являются как минимум одной из детерминант различного клинического течения БГБ, в частности ее тяжести, размера зоба и прогноза тиреостатической терапии. На поздних стадиях заболевания ЩЖ является местом, где осуществляется синтез аутоантител.

Но только при этом уже не совсем понятно, какой цитокиновый профиль — Th1 или Th2, может экспрессироваться в ЩЖ, что, возможно, обусловлено большими продолжительностью и разнообразием аутоиммунного ответа [39]. Кроме того, при БГБ имеют место и другие иммунные нарушения: сниженная активность Т-регуляторных клеток, которая является врожденным специфическим нарушением у лиц, предрасположенных к развитию БГБ; нарушенная реакция угнетения миграции макрофагов и лимфоцитов; снижение уровня CD3⁺ при повышении количества CD8⁺ и CD19⁺ [4]. Также в недавнем исследовании Solerte S.B. et al. (2005) показано, что у лиц с БГБ существует дефект субпопуляций натуральных киллеров (NK), который проявляется как снижением спонтанной и стимулированной интерлейкином-2 (ИЛ-2) и интерфероном- β (ИФН- β) цитотоксичности NK, так и нарушением выработки ими цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [33]. Также большой интерес представляют ятрогенные причины, способствующие развитию БГБ. В частности, описано несколько случаев развития заболевания на фоне назначения иммуномодуляторов, таких, как ИФН- β , и на фоне интенсивной антиретровирусной терапии, а также у трети пациентов с рассеянным склерозом, которые получают лечение моноклональными антителами к Т-клеткам [15]. При АИТ, в том числе при безболе-вом и послеродовом тиреоидитах, экспрессия HLA-DR на лейкоцитах и клетках ЩЖ происходит также под влиянием интерферона- γ (ИФН- γ , вырабатываемого цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8⁺), и модулируется тиреотропином [13]. CD8⁺-Т-лимфоциты определяют антигенную специфичность HLA-комплекса и при утрате идентичности выделяют цитотоксины, а также цитокины (ФНО- α , ФНО- β , ИФН- γ), вызывая повреждение фолликулярных клеток ЩЖ [16]. Тиреоциты в ответ на иммунную атаку и воздействие цитокинов оказываются способными экспрессировать многие иммунологически активные молекулы, в том числе факторы адгезии и интерлейкины (ICAM-1, ИЛ-6, ИЛ-8) [40]. ИФН- γ активирует макрофаги и NK, а также является кофактором индукции дифференцировки CD4⁺-лимфоцитов в Т-хелперы 1-го типа, которые, в свою очередь, также активируют макрофаги. Это подтверждено в исследовании С. Phenekos et al. (2004), которые нашли, что при АИТ в сыворотке крови увеличено количество ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН- γ , что говорит об активации Т-хелперов 1-го типа, по сравнению со случаями с БГ, узловым токсическим зобом и здоровыми лицами [29]. Активированные макрофаги участвуют в процессе фагоцитоза и презентации антигенов, интенсивно продуцируют

цитокины и факторы роста. Все это определяет развитие очага реакции гиперчувствительности замедленного типа. Также Т-хелперы 1-го типа, выделяя цитокины и сигнальные молекулы, в комплексе с антигенпрезентирующими клетками (CD8⁺-лимфоциты, макрофаги, NK) инициируют антиген-специфическую стимуляцию В-лимфоцитов, в результате чего начинается продукция специфических иммуноглобулинов (класса G) против различных компонентов тиреоцитов (Тг и ТПО). Показано, что субклассы АТ-ТПО (IgG1, IgG2 и IgG3) способны активировать каскад комплемента. При этом есть данные о том, что степень этой активации коррелирует с выраженностью нарушения функции ЩЖ и ультразвуковых изменений [28]. Таким образом, тиреотоксическая фаза АИТ является результатом как прямого воздействия цитотоксических клеток, так и сублетальной антителозависимой атаки комплемента на тиреоциты, следствием чего является высвобождение готовых тиреоидных гормонов в кровеносное русло [21]. Эти механизмы имеют место и при развитии послеродового тиреоидита. Однако экспрессия HLA-DR на тиреоцитах индуцируется внедрением в клетку ЩЖ вирусных фрагментов, после чего запускается иммунный ответ с выработкой органоспецифических аутоантител. Аутоиммунные нарушения при послеродовом тиреоидите носят транзиторный характер и рассматриваются как неспецифическое явление, проходящее самостоятельно [12]. Патогенез узлового токсического зоба с функциональной автономией достаточно сложен и до конца не изучен. Нельзя исключить участие иммунных механизмов в процессе узлообразования ЩЖ [10]. Работы, в которых освещается состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных узловыми формами эутиреоидного зоба, встречаются крайне редко и носят противоречивый характер. Вместе с тем при гистологическом исследовании лимфоидная инфильтрация щитовидной железы выявляется в 96% наблюдений при узловых образованиях, что позволяет говорить об определенной значимости аутоиммунитета в их развитии. Важное значение в развитии эутиреоидного зоба уделяется дефекту Т-регуляторной системы, в частности дисбалансу между CD4⁺-Т-лимфоцитами и CD8⁺-Т-лимфоцитами, который часто определяется при этой патологии. Увеличение популяции Т-лимфоцитов и снижение уровня В-лимфоцитов определяли в периферической крови у больных с узловым зобом [6]. Некоторые исследователи определяли дефицит Т-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов G, A, C [7]. О возможном участии цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10), фактора некроза опухоли, в патогенезе возникновения многоузлового зоба и БГБ сообщают

щили в своей работе P.F. Watson et al. (1994) [38]. Таким образом, в патогенезе всех заболеваний, появляющихся гипертиреозом, задействованы иммунные механизмы, а изменения, как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунитета, достаточно выражены.

Иммунологические методы дифференциальной диагностики

Иммунологические методы обследования в клинической тиреологии ограничены определением органоспецифических антител к ЩЖ, которые представлены “классическими” антителами (АТ-ТГ, АТ-ТПО), а также антителами к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), получившими название ТВП (англ. *TSH-binding inhibiting immunoglobulins* — иммуноглобулины, подавляющие связывание ТТГ, от метода их определения — ТВИ (англ. *TSH-binding inhibition* — ингибирование связывания ТТГ) [8]. Диагностическая ценность аутоантител в дифференциальной диагностике гипертиреоза и распространенность при других заболеваниях ЩЖ представлена в таблице. Высокие уровни АТ-ТГ и АТ-ТПО, как правило, определяются в сыворотке у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. АТ-ТГ выявляются у 70–80% пациентов с АИТ, у 30–49% пациентов с БГБ и у 10–15% пациентов с неаутоиммунными заболеваниями ЩЖ [23]. АТ-ТПО определяются у 90–95% пациентов с АИТ и у 80% пациентов с болезнью Грейвса, а также у 15–20% пациентов с неаутоиммунными заболеваниями ЩЖ [22]. Тем не менее у значительной части здоровых людей также может быть выявлено легкое или умеренно выраженное повышение уровня АТ-ТГ и/или АТ-ТПО. По данным исследований, проведенных в Великобритании, у 26% взрослых женщин и у 9% здоровых мужчин были выявлены АТ-ТПО и/или АТ-ТГ [36]. В работе отечественных ученых установлено, что диагностическая ценность классических антител к ЩЖ статистически значимо уступает таковой для АТ-рТТГ. Специфичность же определения уровня АТ-рТТГ значимо не отличается от таковой для АТ-ТПО и тем более для АТ-ТГ [9]. Из вышеизложенного следует, что наибольший интерес в плане верификации иммуногенных состояний, протекающих с гипертиреозом, от неиммуногенных представляют АТ-рТТГ. Впервые возможность определять АТ-рТТГ появилась после того, как в 1958 г. Мак-Кензи выделил рецептор ТТГ в крови белых мышей, а в 1974 г. B.R. Smith и R. Hall описали радиорецепторный метод, основанный на конкурентном ингибировании связывания ТТГ, меченного ^{125}I , с рТТГ [32]. В настоящее время номенклатура АТ-рТТГ достаточно сложна, что связано

с наличием большого числа методов их определения [8]. В многих клинических лабораториях наиболее широко используется определение ТВП. К ТВП относятся как стимулирующие, так и блокирующие АТ-рТТГ [13]. Антитела, стимулирующие функцию ЩЖ (TSAb), повышают продукцию тиреотом цАМФ, и их выработка лежит в основе патогенеза БГБ. Антитела, блокирующие рецептор ТТГ (TBAb), предотвращают активацию рецептора ТТГ и могут иметь значение в патогенезе атрофии ЩЖ и развитии гипотиреоза у некоторых пациентов с АИТ. Кроме того, нет приемлемых для практики систем определения стимулирующих TSAb в отличие от антител, которые просто связываются с рТТГ [29]. Поэтому в некоторых случаях достаточно сложно на основании определения ТВП дифференцировать БГ и АИТ в фазе гипертиреоза. Также нужно учитывать и тот факт, что все органоспецифические антитела, включая и АТ-рТТГ, встречаются при всех аутоиммунных тиреопатиях, функциональной автономии и даже среди здоровых лиц. Ситуацию осложняет то обстоятельство, что в практике для определения ТВП часто применяют ТВИ-тесты 1-го поколения, в которых используется гетерологичный (свиной) рТТГ, поэтому их чувствительность и специфичность в диагностике БГБ не превышает 85%, ТВИ-тесты 2-го поколения, в которых используется человеческий рТТГ, более чувствительны и специфичны, но при этом гораздо дороже [3, 5].

В последние годы появились работы, в которых предпринимались попытки определения иммунологических маркеров, специфичных для тех или иных патологических состояний, проявляющихся синдромом гипертиреоза. Так, С. Phenekos et al. (2004) установили, что при АИТ в сыворотке крови увеличено количество ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН- γ по сравнению со случаями с БГБ, узловым токсическим зобом и здоровыми лицами. Ими же было выявлено снижение уровня ИЛ-1 β у лиц с БГБ, АИТ и узловым токсическим зобом по сравнению со здоровыми лицами [29]. Особый интерес представляет исследование, в котором были определены уровни периферических гранулоцитов крови (эозинофилы и моноциты) у пациентов с БГБ, подострым и безболевым тиреоидитами. Выявлено, что уровень эозинофилов выше при БГБ, а уровень моноцитов — при болевом и подостром тиреоидите. Также установлено, что соотношения эозинофилы/моноциты (Ео/Мо) $< 0,2$ в 91,7% случаев, св.Т3/св.Т4 $< 0,3$ в 78,6% и индекс Ео/Мо* св.Т3 $< 4,5$ в 85,7% случаев были характерны для деструктивного тиреотоксикоза в отличие от БГБ, при котором эти показатели были достоверно выше [17]. Японские ученые выявили достоверно повышенный уровень интерлейкина-12 в сыворотке кро-

ви пациентов с БГБ по сравнению со здоровыми лицами. При этом уровень ИЛ-12 положительно коррелировал с уровнем сТ₃, а также с растворимым рецептором ИЛ-2 и отрицательно коррелировал с уровнем АТ-рТТГ [27]. В исследовании М. Hufner et al. (1992) определяли растворимый CD25-антиген в плазме крови, который оказался достоверно выше в группе пациентов с БГБ (2430 ± 442 ед/мл) по сравнению с ФА (1295 ± 225 ед/мл) и здоровыми лицами (605 ± 49 ед/мл) [20].

Заключение

Высокая распространенность СГ в популяции, наряду с его этиологической гетерогенностью, диктует необходимость проведения адекватной дифференциальной диагностики, конечный результат которой имеет принципиальное значение в выборе метода лечения. Доступные на сегодняшний день в клинической практике методы не обладают достаточной диагностической ценностью, что предопределяет активный поиск специфических иммунологических маркеров, способных упростить и вместе с тем оптимизировать дифференциальную диагностику синдрома гипертиреоза.

Список литературы

1. Дедов И. И., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Классификация и общие подходы к диагностике заболеваний щитовидной железы // Тиронет. 2000. № 1.
2. Клиническая аллергология / Под ред. Р. М. Хаитова. М., 2002.
3. Колода Д. Е., Фадеев В. В. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении болезни Грейвса–Базедова // Проблемы эндокринологии. 2005. № 2. С. 8–13.
4. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Медицинская книга, 2003.
5. Пинкера А., Мариньо М., Фиорэ Э. Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике: Пер. с англ. В. В. Фадеева “Международный опыт изучения заболеваний щитовидной железы”. М., 2004.
6. Романчишин А. Ф., Гостимский А. В. Диагностика и принципы хирургического лечения карцином щитовидной железы у детей и подростков // Материалы 5-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Ульяновск. 1996. С. 113–118.
7. Свани Н. М., Чачибая В. А. Морфологическая характеристика при заболеваниях ЩЖ // Тезисы Российской конференции. СПб. 2000.
8. Уитман Э. Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса // Тиронет. 2003. № 3.
9. Фадеев В. В., Абрамова Н. А., Прокофьев С. А. и др. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в дифференциальной диагностике токсического зоба // Проблемы эндокринологии. 2005. № 4. С. 10–18.
10. Хмельницкий О. К. Гистологическая диагностика опухолей щитовидной железы: Пособие для врачей. СПб., 1999.
11. Adams D. D., Purves H. D. Non-specific responses in the assay of thyrotrophin and long-acting thyroid stimulator // Proc. Univ. Otago Med. Sch. 1956. V. 34. P. 11–12.
12. Bliddal H., Bech K., Feldt-Rasmussen U. Humoral autoimmune manifestation in subacute thyroiditis // Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1985. V. 40. P. 599–604.
13. Chiovato L., Lapi P., Mariotti S. et al. Simultaneous expression of thyroid peroxidase and human leukocyte antigen-DR by human thyroid cells: modulation by thyrotropin, thyroid-stimulating antibody, and interferon-gamma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. V. 79. P. 653–656.
14. Cho B. Y., Kim W. B., Chung J. H. et al. High prevalence and little change in TSH receptor blocking antibody titres with thyroxine and antithyroid drug therapy in patients with non-goitrous autoimmune thyroiditis // Clinical Endocrinology. 1995. V. 43. P. 465–471.
15. Coles A., Wing M., Smith S. et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis // Lancet. 1999. V. 354 P. 1691–1695.
16. Iidiko L., Daniel M. B., Joseph E. L. et al. De Quervain Thyroiditis. Last Updated: 7 January 2002. P. 118–121.
17. Izumi Y., Hidaka Y., Tada H. et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis // Clin. Endocrinol. 2002. V. 57. P. 51–58.
18. Jerne N. K., Henry C., Nordin A. A. et al. Plaque forming cells: methodology and theory // Transplant. Rev. 1974. N 18. P. 130–191.
19. Hollowell J., Staehling N., Flanders D. et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 489–499.
20. Hufner M., Wermann M., Grussendorf M., Heilig B. Is soluble CD25 antigen (interleukin-2 receptor) a useful parameter for differential diagnosis of thyrotoxicosis? // Clin. Investig. 1992. V. 70. P. 22–124.
21. Lazarus J. H., Hall R., Othman S. et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease // Q. J. Med. 1996. V. 89. P. 429–435.
22. Mariotti S., Caturegli P., Piccolo P. et al. Antithyroid peroxidase antibodies in thyroid diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. V. 71. P. 661–669.
23. Mariotti S., Pisani S., Russova A., Pinchera A. A new solidphase immunoradiometric assay for anti-thyroglobulin antibody // J. Endocrinol. Invest. 1982. V. 5. P. 227–233.
24. McIntosh R. S., Tandon N., Pickerill A. P. et al. IL-2 receptor-positive intrathyroidal lymphocytes in Graves' disease. Analysis of V6 transcript microheterogeneity // J. Immunol. 1993. V. 151. P. 3884–3893.
25. Metcalfe R. A., McIntosh R. S., Marelli-Berg F. et al. Detection of CD40 on human thyroid follicular cells: Analysis of expression and function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. P. 1268–1274.
26. Metcalfe R., Jordan N., Watson P. et al. Demonstration of immunoglobulin G, A, and E autoantibodies to the human thy-

- rotropin receptor using flow cytometry // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 1754–1761.
27. Murakami S., Okubo K., Tsuji Y. et al. Serum levels of interleukin-12 in graves' disease and their dynamic changes after surgery // Surg. Today. 2005. V. 35. P. 1016–1020.
28. Parkes A.B., Adams H., Othman S. et al. The role of complement in the pathogenesis of postpartum thyroiditis; ultrasound echogenicity and the degree of complement induced thyroid damage // Thyroid. 1996. V. 6. P. 177–182.
29. Phenekos C., Vryonidou A., Gritzapis A.D. et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) // Neuroimmunomodulation. 2004. V. 11. P. 209–213.
30. Sack J., Zilberstein D., Barile M.F. et al. Binding of thyrotropin to selected mycoplasma species: Detection of serum antibodies against a specific mycoplasma membrane antigen in patients with autoimmune thyroid disease // J. Endocrinol. Invest. 1989. V. 12. P. 77–86.
31. Sato A., Takemura Y., Yamada T. et al. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. V. 84. P. 3602–3605.
32. Smith B.R., Hall R. Measurement of thyrotropin receptor antibodies // Methods Enzymol. 1981. V. 74. P. 405–420.
33. Solerte S.B., Prezerutti S., Gazzaruso C. et al. Defect of a subpopulation of natural killer immune cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: normalizing effect of dehydroepiandrosterone sulfate // Eur. J. Endocrinol. 2005. V. 152. P. 703–712.
34. Soliman M., Kaplan E., Yanagawa T. et al. T cells recognize multiple epitopes in the human thyrotropin receptor extracellular domain // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. V. 80. P. 905–914.
35. Tamaki H., Amino N., Kimura M. et al. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. V. 71. P. 1382–1386.
36. Vanderpump M., Tunbridge W., French J. M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // Clin. Endocrinol. 1995. V. 43. P. 55–68.
37. Volpe R. The pathology of thyroiditis // Hum. Pathol. 1978. V. 9. P. 429–438.
38. Watson P., Picker-ill A., French A. et al. Analysis of cytokine gene expression in Graves disease and multinodular goiter // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. V. 79. P. 743–747.
39. Weetman A.P. Graves' Disease // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 1236–1248.
40. Weetman A.P. The immunoregulatory effects of antithyroid drugs // Thyroid. 1994. V. 4. P. 145–146.
41. Weiss M., Ingbar S.H., Winblad S., Kasper D.L. Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in *Yersinia enterocolitica* // Science. 1983. V. 219. P. 1331–1333.