

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКОЙ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НЕОРГАНИЧЕСКИМИ АУТОИММУННЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

О.В. Парамонова¹, О.А. Русанова², И.П. Гонтарь²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии,

² НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград

О.В. Парамонова — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Волгоградского государственного медицинского университета; О.А. Русанова — аспирант НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград; И. П. Гонтарь — доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград

Проблема патологии щитовидной железы при ревматических заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите (РА), и сегодня остается актуальной. Целью работы явилось изучение антителигенеза к тиреоидным гормонам у больных с сочетанной аутоиммунной патологией. В сыворотках крови больных с РА и ауто тиреоидной патологией обнаружены антитела к T_3 и T_4 , их концентрация коррелирует с активностью патологического процесса. Показано, что уровень антител к T_3 и T_4 достоверно отличается от содержания данных антител в сыворотке крови здоровых лиц. Уровень антител к тиреоидным гормонам можно рассматривать в качестве прогностического критерия развития патологии щитовидной железы у больных РА.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидные гормоны, антитела к гормонам щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит.

Interrelation specific autoimmune pathologies of a thyroid gland with inorganic autoimmune rheumatic diseases

O.V. Paramonova¹, O.A. Rusanova², I.P. Gontar²

¹ The Volgograd State medical university, hospital therapy department.

² Research Institute for clinical and experimental rheumatology of Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd

The problem of a pathology of a thyroid gland at rheumatic diseases, in particular at rheumatoid arthritis, remains actual and to this day. The work purpose was studying antitelogenesis to thyroid hormones at patients with mixt autoimmune pathology. In whey of blood of patients with RA and autothyroid pathology are found out antibodies (AB) to T_3 and T_4 , their concentration correlates with activity of pathological process. It is shown, that level AB to T_3 and T_4 authentically differs from the maintenance of the given antibodies in whey of blood of healthy faces. Level of antibodies to thyroid hormones can be considered as the criterion predicting development of pathology of a thyroid gland at patients with RA.

Key words: thyroid gland, thyroid hormones, antibodies to thyroid gland hormones, rheumatoid arthritis.

На взаимосвязь между ревматическими заболеваниями и патологией щитовидной железы (ЩЖ) исследователи обратили внимание еще в XIX веке. В 1874 г. W. Gull описал явления мышечной скованности и припухлости суставов в сочетании с кретинизмом при гипотиреозе (микседеме) у 5 женщин [9]. G. Means с целью уточнения патогенеза поражения суставов и мягких тканей при гипотиреозе

провел ряд исследований на крысах. В ходе эксперимента автор выявил увеличение продукции гиалуроновой кислоты, уменьшение хондроитинсульфата в коже исследуемых крыс [3, 10].

Особый интерес для исследователей представляет органоспецифическая аутоиммунная патология ЩЖ — болезнь Грейвса (БГ) и аутоиммунный тиреоидит Хашимото, а также ее возможная взаимосвязь

Для корреспонденции: Парамонова Ольга Владиславовна — 400007, Волгоград, ул. Кузнецова, д. 35, кв. 10. Тел. 72-24-62. E-mail: Stella243@mail.ru

с неорганическими аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Особое место в этом ряду занимает ревматоидный артрит (РА), при котором патология ЩЖ встречается почти в 3 раза чаще, чем при невоспалительных заболеваниях суставов. При этом наблюдается развитие как гипо, так и гипертиреоза [1]. Наиболее устойчиво и хорошо изучено сочетание РА и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [1, 6, 7, 9, 11, 14]. Интерес к такому сочетанию обусловлен не только относительно большой его распространенностью, но и тем, что, по данным ряда авторов [1], у больных РА с сопутствующим АИТ наблюдается более благоприятное течение основного заболевания, прежде всего в плане выраженности деструктивного процесса в суставах и темпов прогрессирования заболевания в целом.

АИТ — большая группа заболеваний, различающихся по клиническим проявлениям и объединяемых общностью патогенеза и общей морфологической картиной, заключающейся в лимфоцитарной инфильтрации ткани ЩЖ. В патогенезе АИТ ключевую роль играют аутоиммунные нарушения [12, 15]. Хронический АИТ развивается при нарушениях иммунологической толерантности, когда собственные белки клеток ЩЖ воспринимаются как чужеродные. Выделяется ряд вариантов хронического АИТ, объединяемых по сходству иммунологических признаков [4, 15].

По имеющимся многочисленным данным литературы представляется очевидным, что аутоиммунные ревматические заболевания и аутоиммунная тиреоидная патология (АТП) могут одновременно сосуществовать у одних и тех же больных или членов их семей. Вместе с тем многие аспекты этой проблемы и в настоящее время остаются спорными. Так, по мнению некоторых авторов [9, 11], связь между этими двумя группами заболеваний несомненна и значительна. По данным J.B. Shiroky и соавт. [14], изучавших распространенность патологии ЩЖ среди больных РА, среди 91 пациента у 29 (30%) выявлен АИТ или, реже, гипотиреоз по сравнению с 10 (11%) из 93 здоровых лиц. По их данным, проявления АИТ зависели от возраста, длительности течения РА, наличия ревматоидного фактора и антинуклеарных антител. Был сделан вывод о том, что патология ЩЖ развивается по крайней мере в 3 раза чаще у женщин с РА, чем в сопоставимых группах с невоспалительными ревматическими заболеваниями, такими как остеоартрит и фибромиалгия.

По данным исследования, проведенного В.В. Бадокиным и соавт., группы больных РА с сопутствующим АИТ и без него не различались достоверно по активности воспалительного процесса и стадии РА, хотя среди больных без тиреоидита было несколько

больше пациентов с анкилозированием суставов. Системные же проявления РА, включая вторичный амилоидоз, у больных с АИТ встречались существенно чаще, чем у больных без аутоиммунного поражения ЩЖ [1].

В работе А. Р. Weetman [15] у 12 % пациентов из 123 больных РА диагностирована АТП, среди них было 65% женщин, средний возраст которых составлял 54 года, что подчеркивает аутоиммунную природу ассоциации и поэтому оправдывает скрининговое исследование. Было показано [2], что при РА в большинстве случаев наблюдается угнетение функциональной активности ЩЖ, более выраженное при системных проявлениях заболевания. Угнетение тиреоидной функции было значительным у больных с длительностью болезни более 7 лет, с ежегодными и частыми обострениями. По данным В.Г. Стачинской [7], у больных РА в 21% случаев был выявлен тиреотоксикоз и в 2% — гипотиреоз. Отмечалось также, что РА с сопутствующим АИТ характеризуется более доброкачественным течением и принимает злокачественное течение у больных молодого и среднего возраста при эутиреоидном состоянии [9].

В диагностике АТП особое место занимает определение анти тиреоидных антител. Еще в 1956 г. I. Roitt и соавт. [10], опубликовав сообщение о выделении антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) у больных с АИТ, установили, что у 3 из 27 еще имел место и РА. Заслуживает внимания и сообщение В. Г. Серебрякова о том, что D. Blake и соавт. в 1979 г. выявили АТ-ТГ и антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в синовиальной жидкости у 34 из 50 больных с различными ревматическими заболеваниями суставов, такими как РА, подагра, анкилозирующий спондилит, остеоартрит [9]. Только 4 из этих больных имели повышенные титры ауто тиреоидных аутоантител в сыворотке крови, что наводит на мысль о возможной местной продукции антител в суставах, патогенез которых аналогичен таковому в самой ЩЖ.

Аутоантитела к гормонам щитовидной железы, направленные специфически против T_3 и T_4 , встречаются реже. Эти антитела известны с 1956 г., когда J. Robbins и соавт. впервые описали наличие T_4 -связываемого гамма-глобулина при папиллярном раке ЩЖ. Данные аутоантитела являются изотипом IgG [7].

S. Sakata, Li Calzi (цит. [6]), J.B. Peter [13] изучали наличие антител к гормонам ЩЖ у здоровых лиц. С этой целью были исследованы сыворотки 880 здоровых людей (365 мужчин и 315 женщин). Антитела к T_3 не обнаружены, антитела к T_4 выявлены у 0,34% обследованных лиц. В отличие от данных исследований, наиболее поздние исследования с использованием реакции осаждения полиэтиленгликолем меченных радиоизотопом комплексов показали пре-

обладание в пределах 1–7% при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ антител к T_3 и T_4 и 0–1,8% у здорового населения [6]. Некоторые исследователи изучали наличие антител к тироксину и трийодтиронину и при РА. D.J.V. Thomas и соавт. [9] выявили анти-тиреоидные антитела в 77 из 233 сывороток больных РА.

Таким образом, проблема патологии ЩЖ при ревматических заболеваниях, в частности при РА, остается актуальной и сегодня. Многие вопросы требуют дальнейшего детального изучения как в эксперименте, так и в клинической практике, что, несомненно, улучшит диагностику и будет способствовать адекватному лечению ревматических заболеваний.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 93 человека: 33 больных с патологией ЩЖ, 25 больных с сочетанной патологией — РА и тиреоидными заболеваниями и 35 практически здоровых лиц (24 женщины и 11 мужчин) в возрасте от 24 до 56 лет — доноров станции переливания крови Волгограда, прошедших обследование. Больных отбирали по мере поступления в стационар после клинического, лабораторного и инструментального обследования. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации (1996 г.). Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы Регионального этического комитета.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие информированного согласия, достоверно подтвержденный диагноз согласно классификациям ВОЗ. Критерии исключения: возраст до 18 лет, послеоперационный гипотиреоз, медикаментозный тиреотоксикоз, злокачественные новообразования ЩЖ, синдромы множественной эндокринной неоплазии — МЭН-1 и МЭН-2, беременность в настоящее время, в анамнезе — вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, тяжелые сопутствующие заболевания: терминальная ХПН, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса или III стадии по классификации Стражеско и Василенко, инфаркты миокарда, хроническая дыхательная недостаточность III степени, выраженное нарушение функции печени, дисциркуляторная энцефалопатия 2–3-й степени, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения.

Пациенты с аутоиммунной тиреоидной патологией. Под наблюдением находилось 33 пациента, из которых 5 (15,15%) мужчин и 28 (84,85%) женщин. Средний возраст пациентов составил $52,48 \pm 14,03$ года, средняя продолжительность патологии ЩЖ — $3,82 \pm 3,21$ года. Давность заболевания до 1 го-

да имелась у 9 (27,2%) человек, от 1 года до 5 лет — у 14 (42,4%), более 5 лет — у 10 (30,3%) человек. Дебют заболевания в среднем приходился на возраст $48,6 \pm 13,6$ года. По наличию тиреоидной патологии пациенты распределились следующим образом: у 10 (30,3%) больных имелся АИТ в фазе эутиреоза, у 9 (27,2%) — первичный гипотиреоз, у 14 (42,4%) — гипертиреоз, из них у 4 (28,5%) — смешанный токсический зоб и у 10 (71,4%) пациентов — БГ.

Пациенты с РА в сочетании с поражением ЩЖ.

Было обследовано 25 больных РА с сопутствующей аутоиммунной тиреоидной патологией (АИТ в фазе эутиреоза, первичный гипотиреоз в исходе АИТ, БГ). Все пациенты были женщины в возрасте от 21 года до 77 лет (средний возраст составил $55,16 \pm 15,3$ года), продолжительность РА — $5,08 \pm 3,29$ года. Средняя продолжительность заболевания ЩЖ составила $3,01 \pm 1,74$ года, что в большинстве случаев свидетельствует о развитии (прогрессировании) тиреоидной патологии на фоне уже имеющегося РА. Большинство обследованных больных имели 2–3-ю рентгенологические стадии и II степень активности РА.

В качестве антигенов использовали коммерческие препараты “L-тироксин” и “Трийодтиронин” (“Берлин-Хеми”, Менарины, Германия), концентрация белка для раствора T_4 составила 245 мкг/мл, трийодтиронина — 160 мкг/мл. Антитела к T_3 и T_4 определяли иммуноферментным методом при фиксации антигена в магнитоуправляемых сорбентах. Для получения иммобилизированной формы T_4 и T_3 использовали его раствор с концентрацией 100 мкг/мл и рабочее разведение сыворотки (1 : 100). Учитывая низкую молекулярную массу гормонов, составляющую 776,8 Д для T_4 и 650,98 Д для T_3 , иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в модификации И.П. Гончаря и соавт. [5, 7]. Результаты учитывали на многоканальном спектрофотометре АС-8К при длине волны 450 нм, полученные значения выражали в условных единицах оптической плотности (ед. опт. пл.). Наличие антител считалось положительным при превышении значений оптической плотности на 2 средних квадратических отклонения от значений контрольной группы. При сопоставлении значений оптической плотности, отражающих концентрацию антител к T_3 и T_4 , контрольной группы и больных РА посредством ROC-анализа [16] показатели, превышающие точки разделения (0,106 ед. опт. пл. для антител к T_3 и 0,108 ед. опт. пл. для антител к T_4), считали положительными, в противном случае результат считали отрицательным.

Концентрацию свободного T_4 в плазме крови определяли путем иммуноферментного анализа с ис-

Количество тиреоидных гормонов и уровень антител к ним в зависимости от нозологии ($M \pm \sigma$)

Группа обследованных	<i>n</i>	Св. Т ₄ , пмоль/мл	Св. Т ₃ , пмоль/мл	Антитела к Т ₄ , ед. опт. пл.	Антитела к Т ₃ , ед. опт. пл.
Здоровые лица	35	15,2±2,25	3,51±0,44	0,052±0,008	0,041±0,008
Пациенты с АТП	33	31,02±5,16	8,09±3,97	0,156±0,065	0,132±0,027
<i>p</i> ₁		0,039	0,94	<0,01	0,03
Пациенты РА с АТП	25	23,4±2,6	3,3 ±0,77	0,198±0,003	0,155±0,05
<i>p</i> ₁		0,65	0,78	<0,001	0,012
<i>p</i> ₂		0,47	0,66	0,038	0,045

Примечание. *p*₁ – различия с группой доноров; *p*₂ – различия между клиническими группами.

пользованием наборов фирмы ЗАО “Алкор-Био” (Санкт-Петербург, Россия) согласно инструкции изготовителя. Концентрацию свободного Т₃ в плазме крови определяли путем иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы ООО “Хема-Медика” (Москва, Россия) согласно инструкции изготовителя. Эффективность лечения больных оценивали с помощью одинаковых клинико-лабораторных и иммунобиохимических показателей.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программных пакетов Statistica 6.0, SPSS 12.0, Statgraphics 3.0, Graph Pad Prism 4, Биостатистика и по оригинальным программам с использованием формул, приведенных в соответствующих руководствах (Гланц С., 1998; Зайцев В.М. и соавт., 2003; Гринхальх Т., 2006). При нормальном распределении признака его центральную тенденцию и вариабельность характеризовали как среднее арифметическое среднее квадратическое отклонение ($M \pm \sigma$), в противном случае – как медиана (Me) (25%, 75% перцентиль). Различия считали достоверными при вероятности ошибки I типа (*p*) менее 0,05. Поиск оптимальных точек разделения, оценку общей точности отдельного диагностического теста и сравнение двух диагностических исследований осуществляли с помощью непараметрического варианта ROC-анализа.

Результаты и их обсуждение

Контрольная группа. Среднее значение концентрации свободного Т₄ в контрольной группе составило $15,2 \pm 2,25$ пмоль/л (при нормальных значениях в диапазоне 10,3–25,7 пмоль/л). Среднее значение концентрации свободного Т₃ в контрольной группе составило $3,51 \pm 0,44$ пмоль/л (при нормальных значениях в диапазоне 2,5–5,8 пмоль/л). Средняя концентрация антител к Т₄ в сыворотках крови здоровых лиц составила $0,052 \pm 0,008$ ед. опт. пл., а к Т₃ – $0,041 \pm 0,008$ ед. опт. пл. Проведенные исследования не выявили значительных различий между активностью данных гормонов и антител к ним у здоровых лиц в зависимости от пола и возраста.

Пациенты с аутоиммунной тиреоидной патологией. Из 33 больных с АТП у 91% обнаружен повышенный уровень антител к Т₄ и у 87% – антител к Т₃. Только в группе с гипотиреозом у 3 пациентов выявлены не превышающие нормальные значения уровня антител к Т₄ и у 4 пациентов – нормальные значения антител к Т₃. Средние значения уровня антител к Т₄ составили $0,156 \pm 0,065$ ед. опт. пл., антител к Т₃ – $0,132 \pm 0,027$ ед. опт. пл. (*p* < 0,01 и *p* = 0,03 по сравнению с аналогичными показателями у доноров), количество св. Т₄ – $31,02 \pm 5,16$ пмоль/мл (достоверно по сравнению с таковым у доноров, *p* = 0,39), св. Т₃ – $8,09 \pm 3,97$ пмоль/мл (см. таблицу). Выявлено также статистически значимое увеличение содержания антител к Т₃ и к Т₄ у больных с гипертиреозом по сравнению с уровнем данных антител у больных с гипотиреозом (*p* = 0,3 и *p* = 0,045 соответственно). Количественное содержание антител к Т₃ было ниже, чем содержание в крови антител к Т₄ (*p* = 0,05), что объясняется меньшим содержанием свободных форм трийодтиронина в крови. Корреляционный анализ выявил наличие слабых отрицательных связей между ТТГ и Т₃ и Т₄ (*r* = –0,3, *p* = 0,17 и *r* = –0,26, *p* = 0,23). Обнаружена корреляция высокой степени между Т₃ и Т₄ (*r* = 0,97, *p* = 0,0001) и между антителами к Т₃ и к Т₄ (*r* = 0,55, *p* = 0,001), в то время как у доноров существенных связей между Т₃ и Т₄ не отмечалось.

Больные РА в сочетании с аутоиммунной тиреоидной патологией. Под нашим наблюдением в условиях стационара находилось 25 больных РА с сопутствующей тиреоидной патологией. В процессе исследований выявлено достоверное повышение содержания антител к Т₃ и Т₄ у больных РА с АТП по сравнению с донорами – $0,198 \pm 0,003$ ед. опт. пл. для антител к Т₄ и $0,155 \pm 0,05$ ед. опт. пл. для антител к Т₃ (*p* < 0,001 и *p* < 0,01 соответственно). В группе обследованных больных в 100% случаев определялись повышенные значения антител к Т₄ и к Т₃.

Были выявлены корреляционные связи между содержанием Т₃ и Т₄ и уровнем антител к ним и параметром DAS 28. При DAS 28 > 5,1 (III степень ак-

тивности) значимая корреляция наблюдалась с уровнем антител к T_4 ($r = 0,51$, $p = 0,039$) и обратная — с уровнем T_3 ($r = -0,44$, $p = 0,048$). С уровнем антител к T_3 и содержанием T_4 также отмечались корреляционные связи ($r = 0,28$, $p = 0,035$ и $r = 0,26$, $p = 0,029$). При I и II степени активности достоверной корреляции не выявлено.

У больных РА с АТП обнаружены достоверно более высокие уровни антител к T_3 и T_4 , чем у больных РА без АТП (см. таблицу).

Найденные нами изменения уровня тиреоидных гормонов у больных РА соответствуют имеющимся представлениям об их содержании в плазме крови при данной патологии, описанными в последних работах 1998–2010 гг. [6, 8]. В ходе исследования была выявлена зависимость между выраженностью нарушения функции ЩЖ, с одной стороны, и активностью процесса, стадией артрита, длительностью заболевания, частотой его обострения — с другой. Отчетливо выраженные изменения нам удалось выявить у больных РА при анализе одного из показателей тиреоидной функции — уровня T_3 в сыворотке крови, снижение которого было обнаружено у 68,4% больных с суставной формой и у 80% обследованных с системными проявлениями заболевания. Уровень T_3 был статистически значимо ниже у больных РА с высокой активностью процесса. Снижение содержания T_3 оказалось существенным в III и IV стадиях заболевания. Наибольшее снижение уровня T_3 в сыворотке крови также отмечалось при длительном течении заболевания и его частых обострениях.

В далеко зашедших стадиях АИТ снижение показателей функции ЩЖ обусловлено ее морфологическими изменениями — фиброзом стромы, атрофией фолликулов, разрастанием соединительной ткани с лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрацией, склерозом стенок сосудов [2, 11]. С другой стороны, отчасти это можно объяснить тем, что, кроме аутоиммунных механизмов, в повреждении ЩЖ важную роль играет непосредственное влияние провоспалительных цитокинов, высокий уровень которых определяется при РА, — интерлейкина-1 и интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, способных усиливать иммунные реакции [1, 4, 8].

Выводы

1. При аутоиммунной патологии ЩЖ у больных РА отмечается активное антителообразование к тиреоидным гормонам.

2. Уровень антител к тиреоидным гормонам можно рассматривать в качестве критерия, прогнозирующего развитие патологии ЩЖ у больных РА.

3. Определение антител к тиреоидным гормонам (в сочетании с концентрацией T_3 и T_4) может слу-

жить не только показателем активности клинко-анатомической формы, характера течения, клинического варианта РА, но и дополнительным критерием эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Бадюкин В.В., Гиляревский С.Р. Существуют ли особенности течения ревматоидного артрита при его сочетании с аутоиммунным тиреоидитом? Мед. помощь 1999; 4: 16–18.
2. Баймухамедова Р.О. Возрастные и эндокринные аспекты РА: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1993.
3. Велданова М.В., Скальный А.А. Биологическая роль щитовидной железы и ее гормонов. Клин. и экспер. тиреоидол. 2007; 3(1): 24–32.
4. Вольт Р. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы // Болезни щитовидной железы /Под ред. Л. И. Браверман. М.: Медицина, 2000.
5. Емельянов Н.Н., Русанова О.А., Парамонова О.В. и др. Иммуносорбция аутоиреоидных антител как метод лечения хронического аутоиммунного тиреоидита. Врач-аспирант 2010; 6.1(43): 122–128.
6. Мягкова М.А. Естественные антитела к гормонам. М., Материя-Медика, 2001.
7. Парамонова О.В. Клинико-диагностическое значение определения антител к тиреоидным гормонам у больных ревматоидным артритом в сочетании с поражением щитовидной железы при помощи магнитоуправляемых иммуносорбентов: Автореф. ...канд. мед. наук. Волгоград, 2008.
8. Парамонова О.В., Гонтьарь И.П., Александров А.В., Романов А.И. Клинико-диагностическое значение определения антител к тиреоидным гормонам у больных ревматоидным артритом. Вестн. ВолГМУ 2010; 3 (35): 72–75.
9. Серебряков В.Г. Аутоиммунная патология щитовидной железы при ревматоидном артритe и системной красной волчанке. Ревматология 1991; 1: 30–33.
10. Серебряков В.Г. Ревматоидный артрит и системная красная волчанка, сочетающиеся с поражением щитовидной железы: Автореф. ...канд. мед. наук. М., 1990 с.
11. Deighton C. M., Fay A., Walker D. J. Rheumatoid arthritis in thyroid disease positive and negative same-sexed sibships. Brit. J. Rheum. 1992; 31 (1): 13–17.
12. Salvi M., Fukazawa H., Bernard N. et al. Role of autoantibodies in the pathogenesis and association of endocrine autoimmune disorders. Endocr. Rev. 1988; 9: 450–466.
13. Peter J.B. Thyroid autoimmunity: in search of antibodies. Diagn. Med. 1981; 4: 19–27.
14. Shiroky J. B., Cohen M., Ballachev M. L. et al. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. Ann. rheum. Dis. 1993; 52: 454–456.
15. Weetman A.P. The Spectrum of Autoimmunity in Thyroid Disease, Thyroid Intern. 2005; 1: 1–15.
16. Zweig M.H. ROC Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine / M.H. Zweig, G. Campbell. Clin. Chem. 1993; 39 (4): 561–577.