

34. Gines P., Schier R.W. Renal failure in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1279—90.
35. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatology.* 2010; 53: 397—417.
36. Gluud L.L., Christensen K., Christensen E. et al. Systemic review of randomized trials of vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010; 51: 576—84.
37. Restuccia T., Ortega R., Guevara M. et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on post-transplantation outcome: a case control study. *Liver Transpl.* 2004; 40: 140—6.
38. Dobre M., Demirjian S., Sehgal A., Navaneethan S.D. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2011; 43: 175—84.
39. Sarin S.K., Sharma P. Terlipressin: an asset for hepatologists. *Hepatology.* 2011; 54: 724—8.
40. Mukherjee S., Roy H.K., Zetterman R.K. Hepatorenal syndrome. *eMedicine* [cited 2008 May 15]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/>
41. Esrailian E., Pantangco E.R., Kyulo N.L. et al. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 742—8.
42. Kiser T.H., Fish D.N., Obritsch M.D. et al. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1813—20.
43. Pomier-Layrargues G., Paquin S.C., Hassoun Z. et al. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, crossover design. *Hepatology.* 2003; 38: 238—43.
44. Alessandria C., Ottobrelli A., Debernardi-Venon W. et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J. Hepatol.* 2007; 47: 499—505.
45. Sharma P., Kumar A., Sharma B.C. et al. An open-label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type I hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1689—97.
46. Cardenas A., Gines P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut.* 2011; 60: 412—21.

Поступила 01.07.13

© В.С. ЛУКЬЯНЧИКОВ, 2013

УДК 616.441-002.2+616.441-006]-079.4-08

## ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ КАК ПРЕДИКТОР И ПРЕДШЕСТВЕННИК МЕТАПЛАЗИИ

В.С. Лукьянчиков

ФГНУ «Институт возрастной физиологии Российской академии образования», 119121 Москва, ул. Погодинская, 8

*В последние годы фиксируется рост заболеваемости хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАТ) и участились случаи его обнаружения у больных раком щитовидной железы и тиреоидной лимфомы. В статье обсуждается этиологическая и патогенетическая связь ХАТ с раком щитовидной железы, тиреоидной лимфомой, аутоиммунным полигландулярным синдромом, множественной эндокринной неоплазией. Рассмотрена клинико-лабораторная, интроскопическая и морфологическая диагностика ХАТ. Предложен алгоритм выбора лечения.*

*Ключевые слова:* аутоиммунный тиреоидит; тиреоидные и неэндокринные метаплазии.

### CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS AS A PREDICTOR AND PRECURSOR OF METAPLASIA

V.S. Luk'yanchikov

Institute of Age Physiology, Russian Education Academy

*In recent years an increase in the incidence of chronic autoimmune thyroiditis (CAT) and its transformation into thyroid cancer (TC) and thyroid lymphoma (TL) have been recorded. The article discusses etiologic and pathogenetic relationships between CAT, TC, TL, PDS and MEN syndromes. Clinical, laboratory, intrascopic and morphological diagnostics of CAT and comorbidities is considered. The algorithm for the choice of the treatment is presented.*

*Key words:* autoimmune thyroiditis; thyroid and non-endocrine metaplasia.

Популяционная частота хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАТ) составляет 5—7%, но у женщин после 50 лет она достигает 30% [1, 2]. Частота рака щитовидной железы (РЩЖ) варьирует от 5 до 10%, а заболеваемость в последние 10—15 лет повысилась до 5—6 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Тиреоидная лимфома (ТЛ) — это только 2—3% злокачественных образований щитовидной железы (ЩЖ), составляющих не более 1% онкологических заболеваний [4, 5]. В России частота названных и других тиреопатий выше не только в регионах «чернобыльского следа», но и повсеместно. Этот факт, а также высокая онкологическая заболеваемость актуализируют поиск маркеров и предшественников онкологических заболеваний.

ХАТ — группа органоспецифических аутоиммунных тиреопатий, причиной которых служит генетически обусловленный дефект иммунологической толерантности к антигенам ЩЖ, что приводит к ее аутоиммунному разрушению. Разные клинико-морфологические варианты ХАТ вместе с другими ауто-

иммунными тиреопатиями имеют тенденцию к взаимной трансформации или параллельному развитию, что затрудняет их типологизацию, поэтому общепринятой классификации ХАТ нет. По анатомо-морфологическому признаку выделяют гипертрофическую и атрофическую форму с диффузной, узловой и смешанной дисплазией ЩЖ. По клинической картине различают тиреотоксический, эутиреоидный и гипотиреоидный ХАТ. Классификация РЩЖ фиксирует 4 формы: фолликулярный, папиллярный, медулярный и недифференцированный рак. ТЛ обычно является первичной изолированной лимфоцитарной опухолью; реже ТЛ идентифицируют как вторичную опухоль при болезни Ходжкина [4].

Наиболее известными диспластическими и метапластическими ассоциациями, в которых встречаются тиреопатии, в том числе ХАТ, являются аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) и синдромы множественной эндокринной неоплазии — МЭН (табл.1, 2). Природа таких ассоциаций и участие в них тиреопатий, очевидно, обусловлена генетически-

Таблица 1. Структура и частота аутоиммунного полигландулярного синдрома

Болезни и синдромы	Частота, %
<b>АПС типа 1. Эндокринно-метаболические синдромы</b>	
Аутоиммунный адrenaлит (надпочечниковая недостаточность)	100—60
Гипопаратиреоз	90—70
Аутоиммунные тиреопатии (болезнь Грейвса, ХАТ, подострый тиреоидит), синдром Шмидта	10
<b>АПС типа 1. Неэндокринные синдромы</b>	
Кожно-слизистый гранулематозный кандидоз	100—75
<b>АПС типа 2. Эндокринно-метаболические синдромы</b>	
Аутоиммунный адrenaлит (надпочечниковая недостаточность)	100
Аутоиммунные тиреопатии	90—70
Сахарный диабет 1-го типа (синдром Карпентера)	50—35
Гипергонадотропный гипогонадизм	50—1
Пангипопитуитаризм (несахарный диабет)	1
<b>АПС типа 2. Неэндокринные синдромы</b>	
Витилиго	50—5
Тотальная или очаговая алопеция	30—20
Мальабсорбция (стеаторея)	25—20
Пернициозная анемия	16
Целиакия	15
Претибиальная микседема	1—5
Аутоиммунный метапластический атрофический гастрит	1
Миастения	1
<b>АПС типа 3. Эндокринно-метаболические синдромы</b>	
Аутоиммунные тиреопатии	100
Сахарный диабет 1-го типа	50—1
<b>АПС типа 3. Неэндокринные синдромы</b>	
«Эндокринная» офтальмопатия, претибиальная микседема, псориаз, витилиго, алопеция, пернициозная анемия, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный метапластический атрофический гастрит, целиакия, аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз, миастения, коллагенозы: ревматоидный полиартрит, болезнь Бехтерева, волчанка, васкулиты, антифосфолипидный синдром, синдром Шегрена	1
<b>АПС типа 4. Эндокринно-метаболические синдромы</b>	
Аутоиммунный адrenaлит (надпочечниковая недостаточность)	100
Гипергонадотропный гипогонадизм	50
<b>АПС типа 4. Неэндокринные синдромы</b>	
Витилиго, алопеция, пернициозная анемия, целиакия, миастения, атрофический гастрит, коллагенозы	50

ми особенностями и дефектами иммунной защиты.

Этиологию тиреопатий отличает четкая наследственно-генетическая предрасположенность, т.е. выраженной семейная агрегация с развитием в виде моногенного признака или в результате взаимодействия

полигенного субстрата с пусковыми факторами — триггерами эндогенной либо экзогенной природы.

В патогенезе тиреопатий, как правило, имеется аутоиммунный компонент. ХАТ связывают с дефектом иммунотолерантности, РЩЖ и ТЛ — с дефектом иммунопротекции, причем оба дефекта могут сосуществовать, чередоваться или возникать последовательно. С учетом общей иммунопатологической базы и эпидемиологической связи обсуждается наличие причинно-следственной связи между ХАТ и РЩЖ, ХАТ и ТЛ [1—7]. Вместе с тем вопрос остается спорным, поскольку существует большое разнообразие данных о частоте ассоциации ХАТ и РЩЖ (0,5—23%) [1—5], ХАТ и ТЛ (0,1—5,1%) [4, 6, 7].

Коморбидную иммунопатогенетическую природу ХАТ подтверждает связь с органоспецифической (витилиго, псориаз, алопеция, целиакия, болезнь Грейвса, отечный экзофтальм, претибиальная микседема, бронхиальная астма, пернициозная анемия, тромбоцитопения, инсулинозависимый сахарный диабет, гепатит С) или системной (коллагенозы, васкулиты, синдром Шегрена) иммунопатологией [1, 8]. Эти ассоциации называют аутоиммунный полигландулярный синдром (см. табл. 1). Значительно реже ХАТ и другие тиреопатии сочетаются с дисплазиями и метаплазиями в рамках синдромов МЭН (см. табл. 2) [2, 6, 7].

В регионах «чернобыльского следа» частота тиреопатий выросла в 8—10 раз [5]. Между тем в большинстве случаев ХАТ, РЩЖ и ТЛ отмечают у женщин в возрасте от 30 до 60 лет, поэтому главным пусковым фактором для этих тиреопатий, по-видимому, служат пол и отчасти возраст.

Гендерный акцент связывают с действием эстрогенов, которые способны провоцировать аутоиммунные реакции и метаплазию, усиливая провоспалительное действие Т-хелперов и макрофагов и стимулируя рост и пролиферацию тиреоцитов [2, 9]. Патогенетическую роль именно эстрогенов подтверждает повышенная частота тиреопатий у беременных, а также при раннем менархе, позднем климаксе, ожирении и метаболическом синдроме [1, 2, 5]. Известно, что для этих состояний характерна гиперэстрогемия или более продолжительный период высокой эстрогенной насыщенности.

В большинстве регионов России имеется легкий или умеренный дефицит йода, поэтому с целью профилактики тиреопатий препараты йода в нашей стране часто назначают априори. Между тем показано, что избыток йода, включая необоснованную йодную профилактику, повышает заболеваемость ХАТ, а дефицит йода ее снижает [10]. Что касается потребления йода и развития РЩЖ, то имеются данные о том, что дефицит йода увеличивает частоту папиллярного рака [1, 3].

Клинические проявления. Жалобы и симптомы в дебюте и развернутой фазе ХАТ имеют астеновегетативный характер. Это ощущение кома в горле, раздражительность, быстрая физическая и эмоциональная истощаемость, ухудшение памяти, нарушение сна, лабильность гемодинамики (неустойчивые пульс и артериальное давление), гипергидроз ладоней, стоп, подмышек. Указанные симптомы не коррелируют с уровнем тиреоидных гормонов и объемом ЩЖ, одинаково часто сопровождая аутоиммунный тиреоидит (хашитоксикоз) и гипотиреоз. Настораживают лихорадочный синдром, фарингит и боль в горле, аденопатия, болезненный и быстро растущий зоб с охриплостью голоса, стридорозным дыханием и нарушением глотания, анемия, лейкоцитоз. В таких случаях необходимо исключить подострый либо острый тиреоидит, а также РЩЖ и ТЛ.

Таблица 2. Структура синдромов МЭН

Локализация	Синдром Вермера (МЭН-I)	Синдром Сиппла (МЭН-IIa)	Синдром Горлина (МЭН-IIb)	Синдром Реклингхаузена
Мозговой слой надпочечников	—	Феохромоцитома	Феохромоцитома, часто двусторонняя	Феохромоцитома
Щитовидная железа	Аденома или гиперплазия ЩЖ	Медуллярный рак	Медуллярный рак	—
Паращитовидные железы	Гиперплазия или аденома желез с гиперпаратиреозом	Гиперплазия или аденома с гиперпаратиреозом	Гиперплазия или аденома с гиперпаратиреозом (редко)	Гиперплазия или аденома с гиперпаратиреозом
Поджелудочная железа	Островково-клеточные опухоли: синдромы гипогликемии, сахарного диабета, синдром водной диареи, гипокалиемии и ахлоргидрии, Золлингера—Эллисона	—	—	—
Гипофиз	Аденома гипофиза: синдромы Кушинга, аменореи-лактореи, гипогликемии, акромегалии	—	—	—
Нервная ткань	—	—	Невромы слизистых, оболочек, ганглионевромы	Нейрофиброма кожи и внутренних органов, гемангиобластома головного мозга, менингиома, шваннома, глиома
Желудочно-кишечный тракт	Карциноиды	—	—	Нейроэндокринные опухоли
Кора надпочечников	Аденома с синдромом Кушинга или Конна	—	—	—
Почки	Гипернефрома	—	—	—
Вилочковая железа	Тимомы с синдромом миастении	—	—	—
Жировая ткань	Распространенный липоматоз	—	—	—
Соединительная ткань	—	—	Гипоплазия соединительной ткани, марфаноидное телосложение	Гипоплазия соединительной ткани, марфаноидное телосложение

Анатомо-морфологический вариант ХАТ, вероятно, определяется иммунопатологической структурой синдрома, в частности наличием антител, стимулирующих или блокирующих рецепторы для тиреотропного гормона — ТТГ (атТТГр). В зависимости от этого развивается гипертрофический либо атрофический ХАТ. По этой же причине дебют ХАТ протекает с гиперфункцией ЩЖ (хашитоксикозом) или с тиреоидной недостаточностью в виде субклинического (только повышение уровня ТТГ в крови) или симптоматического гипотиреоза. Эти же антитела, а точнее их высокий титр, возможно, служат причиной формирования узловой формы ХАТ, поскольку у больных с диффузно-узловой формой токсического зоба титр атТТГр выше, чем у больных без узлов [1].

Есть мнение, что эффекты антител подвержены спонтанной реверсии, что делает проблематичной дифференциальную диагностику ХАТ и диффузного токсического зоба, особенно в начале болезни. Следует также учитывать, что гиперплазию ЩЖ могут вызывать некоторые гормоны и эстрогены [1, 9], а гиперфункцию ЩЖ может имитировать вегетативная дисфункция, например на фоне климактерического синдрома [2].

Базовыми тестами иммунологической диагностики ХАТ является определение титра антител к тиреоглобулину (атТГ), тиреоидной пероксидазе (атТПО) и тиреоидным микросомам (атТМ). Чувствительность теста атТПО составляет 95—97%, но специфичность низкая — тест положителен при всех аутоиммунных тиреопатиях, у 50% лиц с отягощенной наследственностью по тиреопатиям и у 5—10% лиц общей популяции [1, 2, 11].

Менее информативно определение титра атТГ, так как тест положителен только у 20—30% больных с ХАТ, а при РЩЖ титр атТГ повышен лишь в 45% случаев [1—3]. Специфичность теста тоже низкая. Более надежным маркером РЩЖ служит высокий уровень тиреоглобулина (ТГ) в крови. Чувствительность этого теста при РЩЖ составляет около 60%, но специфичность низкая [3, 11].

Полезным тестом в диагностике ХАТ является определение атТМ, которые в норме отсутствуют. Но специфичность и этого теста мала, так как атТМ выявляются при диффузном токсическом зобе, РЩЖ, пернициозной анемии и коллагенозах [2, 6, 11].

Диагностика. Методом выбора интроскопии ЩЖ является ультразвуковое исследование ЩЖ. Соногра-

фическими признаками ХАТ считают увеличение объема ЩЖ, гипоехогенность и неравномерность структуры, небольшие участки ткани с гипоехогенным ободком — гало (такие участки называют ложными узлами). Истинные узлы на фоне ХАТ обнаруживают с частотой 15—35%. В отличие от ложных узлов они имеют отчетливую гиперэхогенную капсулу.

Признаками РЩЖ и ТЛ являются быстрый рост и большая плотность ЩЖ или узла, их фиксация, прорастание железы за пределы обычного анатомо-топографического региона, увеличение регионарных лимфатических узлов. К признакам метаплазии относят усиленную васкуляризацию и кальцинаты в узле и ткани ЩЖ. Множественные узлы и кистозную дегенерацию не считают предикторами метаплазии, но эти признаки не уменьшают риск РЩЖ [1—3].

Для верификации диагноза ХАТ, РЩЖ и ТЛ необходима тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия ЩЖ.

Главным цитологическим и гистологическим признаком ХАТ является диффузная или очаговая лимфоцелочная или плазмоцитарная инфильтрация ткани ЩЖ, хотя не все считают ее обязательной, отмечая и расплывчатость ее критериев [2, 7, 12]. Здесь важно отметить другой аспект, а именно попытки по степени инфильтрации судить о риске трансформации ХАТ в РЩЖ. При этом одни авторы рассматривают инфильтрацию как защиту от раковой метаплазии [1, 2], а другие считают ее предвестником малигнизации и даже признаком РЩЖ и его отдаленных метастазов [5, 12]. Фактором риска малигнизации ХАТ считают увеличение числа клеток Гюртле и их гиперплазию. При этом существует риск гипердиагностики РЩЖ, так как клетки Гюртле имеют формальные признаки атипии [12].

Перспективным методом диагностики РЩЖ, особенно микрокарциномы, являются иммуноцитохими-

ческие и иммуногенетические тесты, однако имеются данные об успешном определении в тиреоидном пункте FAS, HMGF, FRA-1, NSE, цитокератина, циклооксигеназы, гаплотипов HLA и классических онкогенов: TTF-1, PAX8, PPAR1, RET/pTC1, RET/pTC3 [13].

Тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия ЩЖ помогает выявить ХАТ, РЩЖ и ТЛ, но малоинформативна в их дифференциальной диагностике. Не случайно после операции и гистологического исследования диагноз нередко изменяется [12].

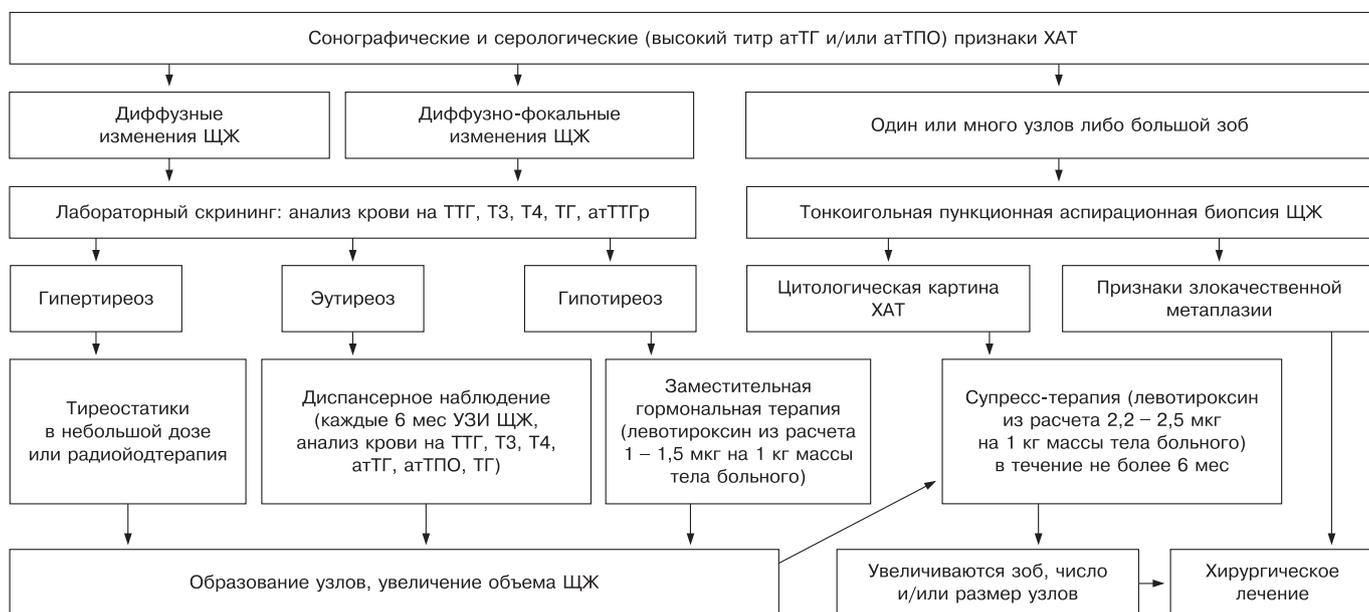
Лечение. Природа ХАТ предполагает целесообразность иммуноотропной терапии. Но на практике иммуноотерапия ХАТ почти не применяется, отчасти из-за неоднозначной иммунопатологической структуры ХАТ, а главное, потому, что ХАТ считается торпидным, доброкачественным заболеванием, которое не требует активного лечения, если нет дисфункции ЩЖ.

Напротив, иммуноотерапия РЩЖ и ТЛ вполне актуальна, так как, по мнению В.Н. Новикова и соавт. [14], она способна «изменить биологическое взаимодействие опухоль — организм в благоприятную для организма сторону». Согласно принятому нормативному документу, комплексное хирургическое, лучевое лечение и химиотерапию РЩЖ проводят в онкологических диспансерах [15]; полихимиотерапия и лучевое лечение ТЛ — прерогатива гематологов.

Участие хирургов в лечении больных ХАТ сегодня не превышает 13—15%. Нередко, особенно при узловой форме ХАТ, назначают супресс-терапию тиреоидными гормонами, иногда радиойодтерапию. Между тем доказана большая частота кардиологических осложнений при длительной супресс-терапии [2].

В заключение следует заметить, что ХАТ требует пристального внимания не только как болезнь *per se*, но и как фактор риска возникновения многих серьезных заболеваний или их маркер.

Алгоритм выбора лечения ХАТ приведен на схеме.



#### Выбор лечения при ХАТ.

ХАТ — хронический аутоиммунный тиреоидит; ЩЖ — щитовидная железа; ТТГ — тиреотропный гормон; Т3 — трийодтиронин; Т4 — тироксин; ТГ — тиреоглобулин; атТГ — антитела к тиреоглобулину; атТТГр — антитела, стимулирующие или блокирующие рецепторы для тиреотропного гормона; атТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе.

## Сведения об авторе:

Лукьянчиков Вячеслав Семенович — д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр.; e-mail: vsluk@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Ингбар С.** Болезни щитовидной железы. В кн.: Браунвальд Е. и др., ред. Внутренние болезни: Пер. с англ. М.: Медицина; 1997; т. 9: 94—133.
2. **Камачо П.** и др., ред. Доказательная эндокринология: Пер. с англ. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. **Пачес А.И., Пропп Р.М.** Рак щитовидной железы. М.: Медицина; 1995.
4. **ДеВита В., Ультман И.** Болезнь Ходжкина и лимфоцитарные лимфомы. В кн.: Браунвальд Е. и др., ред. Внутренние болезни: Пер. с англ. М.: Медицина; 1996; т. 8: 14—60.
5. **Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш.** Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов. М.: МедПресс Инф.; 2004.
6. **Виноградова Ю.Е., Шинкаркина А.П., Поверенный А. М.** Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови. Терапевтический архив. 2003; 12: 45—50.
7. **Gabrys K., Kaczmarek P., Jelen M., Pres K.** Przypadek pierwotnego chłoniaka tarczycy na podłożu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto. Pol. Arch. Med. Wewnet. 1999; 6: 1101-4.
8. **Ларина А.Н., Шаповальянц О.С., Мазурина Н.В.** Диагностика и лечение аутоиммунного полигландулярного синдрома у взрослых. Клиническая медицина. 2012; 8: 64—6.
9. **Arnal J., Goordy P., Elhage R.** et al. Estrogens and atherosclerosis. Eur. J. Endocrinol. 2004; 150 (2): 113—17.
10. **Boyages S.C., Bloor A.M., Maberly G.F.** Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. Clin. Endocrinol. 1989; 31 (4): 453—65.
11. **Кишкун А.А.** Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
12. **Хмельницкий О.К.** Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (руководство). СПб: СО-ТИС; 2002.
13. **Петров С.В.** Иммуногистохимическая диагностика опухолей щитовидной и паращитовидных желез, вилочковой железы. В кн.: Петров С.В., Райхлин Н.Т., ред. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань: Татул; 2004; 150—9.
14. **Новиков В.Н., Карандашов В.И., Сидорович И.Г.** Иммуноterapia при злокачественных новообразованиях. М.: Медицина; 2003.
15. **Бернштейн Л.М.** и др., сост. Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований гормонопродуцирующих и гормонозависимых органов. М.: Медицина; 2003.

## REFERENCES

1. **Ingbars S.** Diseases of the thyroid gland. In: Braunvald E. et al., eds Internal Medicine Translated from English. M.: Medicine; 1997; v. 9: 94—133 (in Russian).
2. Evidence endocrinology translated from English. Kamacho P. et al., eds. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
3. **Paches A.I., Propp R.M.** Thyroid cancer. M.: Medicine; 1995 (in Russian).
4. **De Wita B., Ultmann M.** Hodgkin's disease and lymphocytic lymphoma. In: Braunwald E. et al., eds. Internal Medicine Translated from English. M.: Medicine; 1996; v. 8: 14—60 (in Russian).
5. **Gilyazutdinov I.A., Hasanov R.Sh.** Hormonal dependent and hormone producing tumors and organs. M. MEDpress Inf.; 2004 (in Russian).
6. **Vinogradov E., Shinkarkina A.P., Attorney A.M.** Autoimmune thyroiditis in diseases of the blood system. Therapeutic Archives. 2003; 12: 45—50 (in Russian).
7. **Gabrys K., Kaczmarek P., Jelen M., Pres K.** Przypadek pierwotnego chłoniaka tarczycy na podłożu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto [A case of primary thyroid lymphoma with Hashimoto thyroiditis]. Pol. Arch. Med. Wewnet. 1999; 6: 1101—4.
8. **Larina A.N., Shapovalyants O.S., Mazurina N.V.** Diagnosis and treatment of pluriglandular deficiency syndrome in adults. Klinicheskaya Meditsina. 2012; 8: 64—6 (in Russian).
9. **Arnal J., Goordy P., Elhage R.** et al. Estrogens and atherosclerosis. Eur. J. Endocrinol. 2004; 2: 113—7.
10. **Boyages S.C., Bloor A.M., Maberly G.F.** Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. Clin. Endocrinol. 1989; 4: 453—65.
11. **Kishkun A.A.** Guidance on laboratory methods for diagnosis. M.: GEOTAR Media; 2007 (in Russian).
12. **Khmelnitsky D.C.** Cytological and histological diagnosis of diseases of the thyroid gland (manual). SPb.: SOTIS; 2002 (in Russian).
13. **Petrov S.V.** Immunohistochemical diagnosis of tumors of the thyroid and parathyroid glands, the thymus gland. In: Petrov S., Reichlin N., eds. Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors. Kazan: Tatul; 2004: 150—9 (in Russian).
14. **Novikov V.N., Karandashov V.I., Sidorovich I.G.** Immunotherapy of malignancy. M.: Medicine; 2003 (in Russian).
15. **Bernshteyn L.** et al., compiled by. Algorithms volumes diagnosis and treatment of malignant hormone producing tumors and hormone-dependent organs. M.: Medicine; 2003 (in Russian).

Поступила 03.04.13