

Оригинальные работы

СЕМЕЙНЫЕ СЛУЧАИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В.

ФГБУ “Научно-исследовательский институт терапии” СО РАМН (директор – член-корр. РАМН М.И. Воевода), Новосибирск

Рымар О.Д. – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБУ “НИИ терапии” СО РАМН; Пьянкова А.К. – заочный аспирант ФГБУ “НИИ терапии” СО РАМН; Максимов В.Н. – доктор мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ “НИИ терапии” СО РАМН; Мустафина С.В. – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБУ “НИИ терапии” СО РАМН.

Цель исследования – изучить клинические характеристики болезни Грейвса (БГ) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с исходом в гипотиреоз у лиц первой степени родства в семьях с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АИЗ ЩЖ).

Материал и методы. В исследование включен 81 пациент с АИЗ ЩЖ из 40 семей. Возраст пациентов от 18 до 73 лет, средний возраст – $41,9 \pm 1,8$ лет. В 10 семьях (25%) АИЗ ЩЖ прослеживались на протяжении одного поколения (среди сибсов), средний возраст которых $33,6 \pm 3,5$ лет, в 29 семьях (72,5%) – среди двух поколений (родитель–потомок) $57,4 \pm 1,6$ лет и $32,2 \pm 1,5$ лет соответственно, $p = 0,001$. В 1 семье (2,5%) заболевание прослеживалось у обоих родителей и их потомка.

Результаты. Среди семейных случаев АИЗ ЩЖ преобладают пары родитель–потомок, в которых у обоих членов семьи диагностирован АИТ с исходом в гипотиреоз (55%). Отмечено снижение возраста постановки диагноза заболевания в пределах двух поколений. Большинство пациентов с семейной историей АИЗ ЩЖ заболели в возрасте до 50 лет (84%), в половине случаев (47%) – до 30 лет. При семейных формах БГ наблюдается уменьшение количества компенсированных пациентов в пределах двух поколений. Как в группе родителей, так и в группе потомков с гипотиреозом отмечается невысокий процент лиц, достигших медикаментозного эутиреоза (42%).

Ключевые слова: семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, родители, потомки.

Family History of Autoimmune Thyroid Disease

Rymar O.D., Pyankova A.K., Maksimov V.N., Mustafina S.V.

Federal State Budgetary Institution of Internal Medicine in Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

The aim of this study was estimate the clinical characteristics of Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT) in first-degree relatives of persons in families with autoimmune thyroid diseases (AITD). Patients: Eighty one patients with AITD of 40 families, mean age (+/-s.d.) 41.9 ± 1.8 ; range 18–73 years. In 10 families (25%) AITD traced among siblings, whose average age was 33.6 ± 3.5 years, 29 families (72.5%) – of two generations (parent-descendant) 57.4 ± 1.6 and 32.2 ± 1.5 years, $p = 0.001$, respectively. In one family (2.5%) the disease was traced in both parents and their offspring.

Results. Among patients with a positive family history for AITD is dominated by a pair of parent – descendant with a diagnosis of hypothyroidism (55%). Preliminary evidence of genetic anticipation in GD and HT. Patients with a family history of AITD ill of GD and HT to 50 years (84%), half – up to 30 years (47%). In familial forms of GD, a decrease in compensated patients for two generations. Among parents and descendant with hypothyroidism, there is a low percentage of persons over the medical euthyroidism (42%).

Key words: family history of autoimmune thyroid disease, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, parents, descendants.

Введение

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗ ЩЖ) включают несколько фенотипов. Условно пациентов можно разделить на лиц с гиперфункцией ЩЖ, гипотиреозом, с эутиреозом и носительством тиреоидных антител. По данным M. Vanderpump и соавт., распространенность различных форм гипотиреоза увеличивается с возрастом и составляет от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин. Основная причина развития данного состояния — это хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [26]. Гиперфункция ЩЖ наблюдается у 2% женщин, среди мужчин данное состояние встречается приблизительно в 10 раз реже [21]. В 80% причиной гипертиреоза является болезнь Грейвса (БГ) [1, 10]. Прогрессия от эутиреоза до явного гипотиреоза в исходе АИТ происходит медленно и не всегда заметна клинически. В то же время развитие у пациента гипертиреоза при БГ происходит значительно более быстрыми темпами [14]. В Новосибирске по результатам проведенного скрининга по выявлению нарушений функции ЩЖ у населения в возрасте 45–69 лет частота гипотиреоза (включая субклиническую форму) составила 9%. Различные формы гиперфункции ЩЖ были выявлены у 1,4%, носительство антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в популяции составило 16% [6, 8]. В ряде исследований было показано, что отягощенный семейный анамнез АИЗ ЩЖ встречается примерно в 33–50% случаев АИТ или БГ [8, 13, 28]. Выявление семейной кластеризации при БГ и АИТ в различных популяциях позволило установить, что лица с отягощенным семейным анамнезом АИЗ ЩЖ имеют больший риск возникновения АИТ и БГ [13]. Возникает вопрос: означает ли это, что вероятность развития данных заболеваний ниже у пациентов с негативной семейной историей? Не исключено, что факторы среды могут играть большую роль в развитии АИЗ ЩЖ у пациентов, не имеющих заболеваний в семье. Однако X.G. Vos и соавт. в своей работе установили отсутствие различий в воздействии таких факторов риска как курение, использование эстрогенов, беременность и стресс между пациентами с высоким и низким уровнем семейной отягощенности [27]. В патогенезе АИЗ ЩЖ играют роль как генетические, так и средовые факторы [3, 4, 5, 7, 15, 16, 20, 25]. Величина вклада генетического компонента в развитие АИЗ ЩЖ была исследована на близнецах и, по данным авторов, составила порядка 75%, в то время как остальные 25% приходится на факторы среды [11, 12, 22]. Семейные случаи АИТ с исходом в гипотиреоз и БГ являются высокоинформативной моделью для изучения АИЗ ЩЖ как с точки зрения изучения влияния генетических и средовых факторов, так и с точ-

ки зрения анализа клинических признаков, с формированием дальнейших рекомендаций по ведению таких пациентов [13, 17].

Цель исследования — изучить клинические характеристики БГ и АИТ с исходом в гипотиреоз у лиц первой степени родства (родители—потомки, сibsы) в семьях с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Материалы и методы

В исследование включен 81 пациент: 7 мужчин (8,6%) и 74 женщины (91,4%) с АИЗ ЩЖ из 40 семей, обратившихся на консультацию в поликлиническое отделение ФГБУ “НИИ терапии” СО РАМН. Возраст пациентов от 18 до 73 лет, средний возраст — $41,9 \pm 1,8$ лет. В 10 семьях (25%) АИЗ ЩЖ прослеживались на протяжении одного поколения (среди сибсов), в 29 семьях (72,5%) — среди двух поколений (родитель—потомок). В исследование вошла 1 семья (2,5%), в которой заболевание прослеживалось у обоих родителей и их потомка.

Критерии включения: диагностированный АИТ с исходом в гипотиреоз или БГ, а также наличие члена семьи первой степени родства с диагностированным АИТ с исходом в гипотиреоз или БГ. Диагноз БГ устанавливался на основании характерных жалоб, данных анамнеза, клинических симптомов тиреотоксикоза, диффузного увеличения ЩЖ, повышенного уровня тиреоидных гормонов (св. T_4 и T_3) наряду со снижением уровня ТТГ ниже 0,1 мЕд/л. По данным УЗИ учитывались низкая эхогенность, неоднородность эхоструктуры ткани ЩЖ. Также имело значение сочетание БГ с эндокринной офтальмопатией, повышение уровня антител к компонентам ткани ЩЖ. При необходимости выполнялась радиоизотопная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом. Диагноз АИТ с исходом в гипотиреоз устанавливался на основании характерных жалоб, данных анамнеза, повышения уровня ТТГ и снижения уровня св./общ. T_4 , в случае сочетания классической ультразвуковой картины АИТ (снижение эхогенности или изменение структуры за счет гипоехогенных очагов различной формы и размеров на фоне нормальной эхогенности) с повышенным уровнем АТ-ТПО.

Критерии исключения: диагностированный узловой, диффузный эутиреоидный зоб, послеоперационный гипотиреоз, развившийся вследствие оперативного лечения узлового зоба, рака ЩЖ, а также подострый, послеродовой тиреоидит, с субклиническим гипотиреозом и субклиническим тиреотоксикозом неустановленной этиологии; прием лекарственных препаратов, которые могут нарушать функцию ЩЖ (амиодарон, рентгеноконтрастные соединения, интерфероны, препараты лития).

Таблица 1. Сравнительная характеристика семейных случаев БГ в пределах двух поколений ($M \pm SD$)

Параметры	Группа родителей	Группа потомков	<i>p</i>
Возраст, лет	56,7 ± 2,7	30,7 ± 2,2	0,001
Возраст постановки диагноза заболевания, лет	49,1 ± 3,8	27,4 ± 2,0	0,002
Длительность заболевания, лет	7,1 ± 3,6	3,4 ± 1,3	0,810
ИМТ, кг/м ²	22,4 ± 0,9	22,2 ± 1,2	0,917
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	0	0	–
Объем ЩЖ, см ³	31,0 ± 7,7	19,1 ± 8,2	0,043
Количество лиц с наличием зоба, %	30	20	
Св.Т ₄ на момент постановки диагноза, пмоль/л	66,5 ± 15,0	39,2 ± 5,9	0,081
Св.Т ₄ на момент последнего осмотра, пмоль/л	13,3 ± 1,0	13,9 ± 1,0	0,623
Доля компенсированных пациентов, %	60	40	0,048
Эндокринная офтальмопатия, %	0	0	–
Табакокурение, %	0	0	–
Другие аутоиммунные заболевания, %	10	0	–

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного продукта SPSS v.11.5. Оценка нормальности распределения количественных признаков выполнялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Значимость различий между такими параметрами как возраст постановки диагноза заболевания, объем ЩЖ по данным УЗИ, уровень ТТГ, а также средняя доза L-T₄ оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Значимость различий между параметрами количества пациентов, заболевших в возрасте до и после 50 лет, оценивалась по критерию χ^2 .

Результаты

Среди семей с АИЗ ЩЖ болезнь Грейвса диагностировалась в 9 семьях (22,5%), АИТ с исходом в гипотиреоз – в 22 семьях (55%), в 9 семьях (22,5%) имели место оба заболевания. Доля лиц с БГ среди всех пациентов составила 33,3% (27 человек), АИТ – 66,7% (54 человека). Средний возраст постановки диагноза АИЗ ЩЖ среди всех групп составил 34,5 ± 1,6 лет. Большинство пациентов заболели до 30 лет – 38 человек (46,9%), от 31 до 40 лет – 14 человек (17,3%), от 41 до 50 лет – 16 человек (19,8%), после 50 лет – 13 человек (16,0%). Диагнозы БГ или АИТ установлены в возрасте до 50 лет у 70 человек (86,4%) ($p = 0,001$). У 5 пациенток (6,2%) клинические проявления АИЗ ЩЖ отмечены в течение первого года после родов. В группе родителей с АИЗ ЩЖ диагноз установлен в более старшем возрасте (47,6 ± 2,7 лет), чем в группе потомков (27,0 ± 1,4 лет) ($p = 0,001$). При гендерном анализе данного признака достоверность различий сохранялась между группами матерей и дочерей 47,6 ± 2,6 лет и 27,5 ± 1,6 лет соответственно ($p = 0,001$). Среди групп мужского пола отмечена аналогичная тенденция: возраст постановки диагноза составил 48,5 ± 6,5 лет в старшей возрастной группе и 24,0 ± 3 года в младшей ($p = 0,064$).

Все пациенты из группы потомков были моложе 50 лет на момент диагностики заболевания – 29 пациентов (100%).

Длительность заболевания от момента его диагностики до включения в исследование не различалась: среди потомков – 5,4 ± 0,8 лет, родителей – 9,6 ± 2,3 лет ($p = 0,82$). Зоб в соответствии с критериями ВОЗ за период наблюдения был выявлен у 17 пациентов (21,0%), из них 10 пациентов (58,0%) имели диагноз БГ и 7 (41,2%) – диагноз АИТ с исходом в гипотиреоз. Количество пациентов, достигших компенсации за период наблюдения, составило 37 человек (45,7%) и не отличалось между группами родителей и потомков: 46,6 и 43,4%. У 31 пациента (38,3%) определен избыточный вес различной степени выраженности. Одна пациентка (1,2%) с БГ имела дефицит массы тела. Все лица, вошедшие в исследование, отрицали воздействие профессиональных вредностей, курили 7 пациентов (8,6%). Одна пациентка (1,2%) имела в анамнезе длительное воздействие вибрации. Подавляющее число лиц занимались интеллектуальным трудом (96,3%). Сопутствующие аутоиммунные заболевания (витилиго, псориаз, пернициозная анемия) были установлены в 6 случаях (7,4%).

Длительность тиреотоксикоза не различалась в группах потомков и родителей, $p = 0,81$ (табл. 1). При БГ не получено отличий по уровню ТТГ на момент диагностирования заболевания, $p = 0,77$. На фоне проводимой терапии тиреостатиками достигли ремиссии заболевания 33,3% (9 человек) с БГ, больше среди родителей – 60%, чем среди потомков – 40%, $p = 0,04$. У 33,3% (9 человек) сохранялся субклинический тиреотоксикоз, у 25,9% (7 человек) – медикаментозный субклинический гипотиреоз, у 7,4% (2 человека) – декомпенсированный тиреотоксикоз. Средний объем ЩЖ по данным УЗИ у пациентов с БГ составил 25,7 ± 5,1 см³, больше в группе родителей, чем в группе потомков, $p = 0,048$.

Таблица 2. Сравнительная характеристика семейных случаев АИТ с исходом в гипотиреоз в пределах двух поколений (M ± SD)

Параметры	Группа родителей	Группа потомков	p
Возраст, лет	57,8 ± 2,1	32,9 ± 1,9	0,001
Возраст постановки диагноза заболевания, лет	46,8 ± 3,6	26,9 ± 1,9	0,001
Длительность заболевания, лет	11,0 ± 3,0	6,4 ± 1,0	0,97
ИМТ, кг/м ²	26,6 ± 1,3	24,9 ± 0,9	0,281
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	31%	31%	–
Объем ЩЖ, см ³	13,2 ± 0,3	21,4 ± 4,4	0,182
Количество лиц с наличием зоба, %	0	9,5	
АТ-ТПО, МЕ/мл	391,5 ± 131,5	1381,7 ± 459,1	0,088
ТТГ на момент постановки диагноза, мЕд/л	25,9 ± 13,0	43,1 ± 12,3	0,860
ТТГ на момент последнего осмотра, мЕд/л	11,8 ± 4,6	6,0 ± 1,6	0,163
Доза L-тироксина, мкг/кг	0,89 ± 0,18	1,15 ± 0,15	0,320
Табакокурение, %	0	9,5	–
Доля пациентов с компенсированным гипотиреозом, %	42,1	42,9	0,789
Другие аутоиммунные заболевания, %	15,8	9,5	0,550

Таблица 3. Сравнительная характеристика гипотиреоза в группах семейных случаев АИТ в пределах двух поколений

Синдромы	Группа родителей	Группа потомков	p
Гипотермически-обменный синдром	20,8%	33,3%	0,385
Гипотиреоидная дерматопатия и синдром эктодермальных нарушений	15,6%	23,8%	0,527
Синдром нарушений органов чувств	5,2%	4,8%	0,942
Синдром поражения центральной и периферической нервной системы	15,6%	33,3%	0,201
Синдром поражения сердечно-сосудистой системы	10,4%	9,6%	0,916
Синдром поражения пищеварительной системы	5,2%	4,8%	0,942
Анемический синдром	10,4%	9,6%	0,916
Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма	0%	9,6%	–

Длительность гипотиреоза не различалась в группах потомков и родителей, $p = 0,97$ (табл. 2). Средний объем ЩЖ у пациентов с АИТ составил $14,3 \pm 2,0$ см³, не получено разницы в группе родителей и в группе потомков, $p = 0,84$. Уровни ТТГ на момент установления диагноза не отличались, $p = 0,86$. Все пациенты с гипотиреозом получали заместительную терапию L-T₄ в средней дозе $1,11 \pm 0,8$ мкг/кг. Не было выявлено значимых отличий между уровнями ТТГ на фоне проводимой терапии между двумя данными группами, $p = 0,16$. 54,9% (28 человек) достигли медикаментозного эутиреоза: 42 и 43% в группе родителей и потомков. Среди пациентов из группы родителей 47,4% (9 пациентов из 19) не предъявляли каких-либо жалоб, в группе потомков данный показатель составил 47,6% (10 пациентов из 21), $p = 0,98$. Более подробная клиническая характеристика АИЗ ЩЖ в группах родителей и потомков приведена в табл. 1–3.

Обсуждение

Среди обследованных лиц с АИЗ ЩЖ доминировали женщины, соотношение 10 : 1. Для большинства аутоиммунных заболеваний женский пол явля-

ется фактором риска. M. Vanderpump и T.H. Vrix и соавт. показали, что у женщин АИЗ ЩЖ встречаются от 5 до 10 раз чаще, чем у мужчин [26, 12]. Причины женской предрасположенности к АИЗ ЩЖ до конца не ясны. Широко обсуждается механизм перекрестной X-хромосомной инактивации. Женские соматические клетки содержат две X-хромосомы, в то время как мужские – только одну. Однако активность генов, кодирующихся X-хромосомой, у женщин не выше, чем у мужчин. Причиной является механизм инактивации большинства генов на одной из двух X-хромосом. Таким образом, в ядрах женских соматических клеток представлена генетическая информация одной X-хромосомы [24]. При этом описана возможность перекрестной X-хромосомной инактивации, которая также имеет место в раннем эмбриональном периоде и проявляется в тканевом мозаицизме за счет различной клеточной экспрессии генов отцовской и материнской X-хромосомы. T.H. Vrix и соавт. установили наличие ассоциации данного феномена с АИЗ ЩЖ на моделях близнецов [11, 12]. Помимо так называемого внутреннего мозаицизма, происходящего за счет X-хромосомной инактивации, описан феномен внешнего мозаициз-

ма за счет микрохимеризма. Микрохимеризм определяется наличием циркулирующих клеток, двунаправленно переданных от одного генетически отличного индивида к другому. Появление и даже стойкое определение микрохимеризма за счет малого числа генетически отличных клеток плода в организме матери является следствием нормальной беременности. Однако при некоторых АИЗ, характерных для женщин детородного и постменопаузального возраста, была установлена ассоциация с фетальным микрохимеризмом как следствием предыдущих беременностей [9, 23, 29]. Роль микрохимеризма при АИЗ ЩЖ была подтверждена как при близнецовых исследованиях, так и в отдельных работах, построенных по принципу “случай–контроль”. Кроме того, обсуждается связь данного механизма и такого иммунологического маркера как HLA-DQA1*0501, носительство которого предрасполагает к развитию АИЗ ЩЖ [18, 19]. Другими словами, АИЗ ЩЖ и микрохимеризм могут, по крайней мере в некоторой степени, быть результатом влияния общих иммуногенетических факторов.

Среди обследованных нами семей преобладали пары, в которых у обоих родственников был гипотиреоз, – 55%. N. Manji и соавт. в 2006 г. показали, что лица с БГ значительно чаще имели родственников с гипертиреозом, чем с гипотиреозом, аналогичный вывод был сделан для пациентов с хроническим АИТ с исходом в гипотиреоз [20]. Однако сам по себе данный факт может говорить как в пользу связи с генетическими факторами, так и указывать на влияние факторов среды, имеющих место в одной семье. В данной работе, учитывая малый объем выборки, затруднительно дать оценку вклада факторов среды. Однако нельзя не упомянуть об исследовании K. Hemminki и соавт., в котором оценивалась супружеская кластеризация БГ на основании регистра Швеции, в данную работу вошло более пятнадцати тысяч пациентов. Наиболее интересным стал вывод о том, что конкордантность относительно заболевания между мужем и женой составила 2,75. Для сравнения: показатель, отражающий риск заболевания при наличии сибса с установленным диагнозом БГ, составил 5,04. Такой значительный показатель кластеризации между супругами предполагает весомый вклад факторов среды при развитии БГ [16].

В нашей работе отмечено снижение возраста постановки диагноза заболевания в пределах двух поколений. Обращает на себя внимание, что генетическое ожидание имеет место как при БГ, так и при АИТ с исходом в гипотиреоз (табл. 1, 2). Собственно сам термин “генетическое ожидание” обозначает снижение возраста потомка при передаче болезни из поколения в поколение. Однако стоит отметить, что

показатель возраста установления диагноза АИЗ ЩЖ имеет ряд ограничений. Во-первых, он лишь косвенно отражает время дебюта заболевания, особенно при хроническом АИТ с исходом в гипотиреоз, для которого характерно длительное малосимптомное течение, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Во-вторых, при диагностировании заболевания у одного из членов семьи не исключена общая настроженность как самих пациентов, так и врачей в отношении возникновения данной патологии у родственников, что теоретически может привести к более раннему выявлению. В исследовании N. Manji и соавт. было установлено, что возраст определения заболевания был значительно младше в группе с высоким уровнем семейной отягощенности [20]. Одно из наиболее масштабных исследований, подтвердивших наличие генетического ожидания при АИЗ ЩЖ, было проведено в 2006 г. среди европеоидов Великобритании на примере практически трех тысяч пациентов [28]. Генетическое ожидание имеет место в различных популяциях. В частности, в работе X. Хои и соавт. исследовали 55 семей с АИЗ ЩЖ и подтвердили наличие данного феномена на китайской популяции [17]. Понятие генетического ожидания включает введение в практику новых диагностических методов, позволяющих определять риск заболевания и выбирать оптимальную тактику ведения таких пациентов. В основе данного метода лежит определение взаимосвязи генотип–фенотип. В настоящий момент помимо отдельных исследований поиска ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с АИЗ ЩЖ проводятся работы с использованием автоматизированных систем алгоритмов, позволяющих существенно уменьшить затраты труда и времени исследователя [30]. Данные работы представляются наиболее перспективными, учитывая полигенность изучаемых состояний. Доказательство существования генетического ожидания, кластеризация АИЗ ЩЖ в семьях, результаты близнецовых исследований вместе с изучением генов-кандидатов, ассоциированных с риском данного заболевания, не только приближают нас к более полному пониманию патофизиологии данного состояния, но и дают возможность сформулировать некоторые принципы, позволяющие более эффективно наблюдать данную группу пациентов.

Таким образом, следует рекомендовать обследование детей, братьев и сестер пациентов с АИЗ ЩЖ, учитывая возможный более ранний дебют заболевания по сравнению с болеющим членом семьи.

Помимо снижения возраста установления диагноза заболевания, в группе пациентов с БГ большее количество декомпенсированных пациентов в группе потомков косвенно может говорить о том, что при

передаче заболевания в следующее поколение сложнее добиться ремиссии. Но для подтверждения данного высказывания необходимы дальнейшие исследования. Как в группе родителей, так и в группе потомков, получающих заместительную терапию по поводу гипотиреоза, отмечается невысокий процент лиц, достигших медикаментозного эутиреоза (42%). По данным разных авторов, доля пациентов с гипотиреозом, на протяжении длительного времени получающих заместительную терапию, но по не вполне понятным причинам находящихся в состоянии декомпенсации, составляет от 32,5 до 62% [2]. Одной из возможных причин неадекватной заместительной терапии может быть низкая комплаентность пациентов с гипотиреозом.

Заключение

Среди семейных случаев АИЗ ЩЖ преобладают пары родитель—потомок, в которых преимущественно диагностирован АИТ с исходом в гипотиреоз (55%). Отмечено снижение возраста постановки диагноза заболевания в пределах двух поколений. Большинство пациентов с семейными случаями АИЗ ЩЖ заболевают в возрасте до 50 лет (84%), в половине случаев (47%) — до 30 лет. При семейных формах БГ наблюдается уменьшение количества компенсированных пациентов в пределах двух поколений. Как в группе родителей, так и в группе потомков с гипотиреозом отмечается невысокий процент лиц, достигших медикаментозного эутиреоза (42%).

Список литературы

1. Ванушко ВЭ, Фадеев ВВ. Болезнь Грейвса (клиническая лекция). Эндокринная хирургия. 2013;4:23-33.
2. Моргунова Т, Мануйлова Ю, Фадеев В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2007;3:12-25.
3. Никитин ЮП, Рымар ОД, Максимов ВН и др. Полиморфизм А49G гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (CTLA4), связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в популяции Новосибирска. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2008;4(4):41-45.
4. Никитин ЮП, Рымар ОД, Максимов ВН и др. Полиморфизм G(-308) A гена TNF-альфа, связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в популяции Новосибирска. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009;69-73.
5. Никитин ЮП, Рымар ОД, Максимов ВН и др. Связь полиморфизма С1858Т гена RPN22 с аутоиммунным тиреозом с исходом в гипотиреоз в популяции Новосибирска. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2009;5(1):47-52.
6. Рымар ОД, Мустафина СВ, Рагино ЮИ, Щербакова ЛВ. Уровни антител к тиреоидной пероксидазе в зависимости от пола и возраста в подвыборке мужчин и женщин 25–69 лет Новосибирска (эпидемиологическое исследование). Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009;69-73.
7. Рымар ОД, Микитинская АК, Максимов ВН. Роль генетических факторов в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(4/2):34-41.
8. Рымар ОД, Мустафина СВ, Симонова ГИ и др. Эпидемиологические исследования йодного дефицита и тиреоидной патологии в крупном центре Западной Сибири 1995–2010 гг. (на примере г. Новосибирска). Клиническая и экспериментальная тиреология. 2012;8(2):50-54.
9. Ando T, Imaizumi M, Graves PN et al. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3315-3320.
10. Brent GA. Graves' disease. New Engl J Med. 2008;358:2544-2554.
11. Brix T, Hegedus L. Twin studies as a model for exploring the etiology of autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol. 2012;76:457-464.
12. Brix TH, Petersen HC, Iachine I et al. Preliminary evidence of genetic anticipation in Graves' disease. Thyroid. 2003;13:447-451.
13. Dittmar M, Libich C, Brenzel T. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. Hormone and Metabolic Research. 2011;43:200-204.
14. Effraimidis G, Strieder TG, Tijssen JG, Wiersinga WM. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. Eur J Endocrinol. 2011;164:107-113.
15. Eschler D, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. Clinical reviews in allergy & Immunology. 2011;41:190-197.
16. Hemminki K, Li X, Sundquist J et al. The epidemiology of Graves' disease: evidence of a genetic and an environmental contribution. Journal of Autoimmunity. 2010;34:307-313.
17. Hou X, Li Y, Li J et al. Development of thyroid dysfunction and autoantibodies in Graves' multiplex families: an eight-year follow-up study in Chinese Han pedigrees. Thyroid. 2011;21:1353-1358.
18. Klintschar M, Immel UD, Kehlen A et al. Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis: a quantitative approach. Eur J Endocrinol. 2006;154:237-241.
19. Lambert NC, Evans PC, Hashizumi TL et al. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1*0501: implications in autoimmunity. J Immunol. 2000;164:5545-5548.
20. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4873-4880.
21. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. Endocrine Reviews. 2003;24:802-835.
22. Ringold DA, Nicoloff JT, Kesler M. Further evidence for a strong genetic influence on the development of autoimmune thyroid disease: the California twin study. Thyroid. 2000;12:647-653.

23. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2004;3:454-463.
24. Terry FD. Editorial: X versus X – the fight for function within the female cell and the development of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6332-6333.
25. Tomer Y, Davies T. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine Reviews*. 2003;24:694-717.
26. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *British Medicine Bulletin*. 2011;99:39-51.
27. Vos XG, Endert E, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Genotypes in relation to phenotypic appearance and exposure to environmental factors in Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2012;783-792.
28. Vos XG, Smit N., Endert E et al. Variation in phenotypic appearance of Graves' disease: effect of genetic anticipation and duration of complaints. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:113-118.
29. Waldorf K, Nelson J. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest*. 2008;37:631-644.
30. Wei B, Peng Q, Zhang Q et al. Identification of a combination of SNPs associated with Graves' disease using swarm intelligence. *Science China Life Science*. 2011;54:139-145.