

РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕГО ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА В ИСХОДЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА



© Е.А. Панфилова^{1*}, Л.П. Крук¹, М.П. Исаева¹, П.О. Османова¹, Ф.А. Бостанова², Е.А. Трошина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Основными аутоиммунными тиреопатиями являются аутоиммунный тиреодит (АИТ, или тиреодит Хашимото — термин чаще используется в зарубежной литературе) и диффузный токсический зоб (ДТЗ, или болезнь Грейвса). Несмотря на существенные различия в патогенезе и клинической картине между АИТ и болезнью Грейвса, в литературе описаны случаи перехода — конверсии — одного аутоиммунного заболевания в другое, что, по одной из версий, связано с изменением баланса между титром стимулирующих и блокирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ). При этом чаще встречаются наблюдения перехода болезни Грейвса в АИТ, и значительно реже описывают, наоборот, развитие болезни Грейвса на фоне АИТ. В статье представлен клинический случай конверсии АИТ в болезнь Грейвса. Описан подробный алгоритм консервативного ведения по схеме «блокируй-замещай», с указанием результатов лабораторно-инструментального обследования. На момент описания клинического случая результат лечения можно считать успешным. Предикторы, такие как низкий титр антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) и объем щитовидной железы (ЩЖ) перед отменой тиреостатической терапии, позволяют рассчитывать на низкий риск рецидива болезни Грейвса.

По мнению авторов, явление конверсии одной аутоиммунной тиреопатии в другую, помимо научного интереса, имеет важное значение для практикующих врачей, так как своевременное изменение диагностической парадигмы может существенно изменить тактику лечения и благоприятно повлиять на прогноз заболевания, предотвратив развитие осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; аутоиммунный тиреодит; антитела к рецептору тиреотропного гормона; клинический случай.

THE DEVELOPMENT OF GRAVES' DISEASE AFTER LONG-TERM HYPOTHYROIDISM DUE TO HASHIMOTO'S DISEASE

© Elena A. Panfilova^{1*}, Lidiya P. Kruk¹, Mariya P. Isaeva¹, Patimat O. Osmanova¹, Fatima A. Bostanova², Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The main autoimmune thyroid diseases are Hashimoto's thyroiditis (HT) and Graves' disease (GD). Despite the significant differences in a pathogenesis and a clinical picture between HT and GD, the literature describes the cases of the conversion of one autoimmune disease to another, which, according to one version, is associated with a change in the balance between the levels of a stimulating and blocking antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor. At the same time, there are more frequent observations of the transition of GD to HT, and much less often describe, on the contrary, the development of GD against the background of HT. The article presents a clinical case of the conversion of HT to GD. A detailed algorithm of the conservative management according to the «block-replace» scheme is described, indicating the results of laboratory and instrumental examination. At the time of describing the clinical case, the result of the treatment can be considered successful. The predictors such as a low level of the thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid volume before discontinuation of the thyrostatic therapy suggest a low risk of the recrudescence of GD.

According to the authors, the phenomenon of the conversion of one autoimmune thyroid disease to another, in addition to the scientific interest, is important for the practitioners, since a timely change in the diagnostic paradigm can significantly change the treatment strategy and the favorably affect the prognosis of disease, preventing the development of complications.

KEYWORDS: Graves' disease; autoimmune thyroiditis; TSH-receptor antibody; case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют об устойчивом росте распространенности аутоиммунной эндокринной патологии, в частности, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Основными аутоиммунными тиреопатиями являются аутоиммунный тиреоидит (АИТ, или тиреоидит Хашимото — термин чаще используется в зарубежной литературе) и диффузный токсический зоб (ДТЗ, или болезнь Грейвса). Этиология аутоиммунных заболеваний ЩЖ многофакторна, при этом важная роль отводится антителам к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) [1].

Рассмотрим антитела к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) подробнее.

Аутоантитела к рТТГ были впервые открыты Адамсом и Пурвесом в 1956 г. Авторы идентифицировали молекулу с действием, сходным с ТТГ, и назвали ее стимулятором ЩЖ длительного действия (LATS). Позднее было выявлено, что эта молекула относится к классу иммуноглобулинов G, а затем она была идентифицирована как АТ-рТТГ [2].

АТ-рТТГ в настоящее время подразделяются на стимулирующие, блокирующие и нейтральные на основании их способности связываться с различными типами эпитопов, а также различий в их биологическом действии [1]. Активирующие и блокирующие антитела в основном связываются с конформационными эпитопами, тогда как нейтральные антитела связываются с линейными эпитопами. Связывание антитела с аминокислотным концом рецептора ТТГ вызывает стимулирующую активность, тогда как связывание с остатками 261-370 или 388-403 блокирует активность [3]. На рис. 1 представлены типы АТ-рТТГ.

Несмотря на существенные различия в патогенезе и клинической картине между АИТ и болезнью Грейвса, в литературе описаны случаи перехода — конверсии — одного аутоиммунного заболевания в другое. Все чаще встречаются клинические ситуации, когда у одних и тех же людей происходит последовательное фенотипическое превращение болезни Грейвса в АИТ, или наоборот [4]. При этом чаще встречаются наблюдения перехода болезни Грейвса в хронический АИТ, и значительно реже описывают, наоборот, развитие болезни Грейвса на фоне АИТ. По одной из версий, это связано с отсутствием у лиц с длительным течением АИТ критической массы функционирующей ткани ЩЖ, способной реагировать на АТ-рТТГ [5].

На 2014 г. в мире было описано порядка 37 случаев развития гипертиреоза на фоне гипотиреоза, вызванного АИТ [6].

Впервые случай конверсии гипотиреоза в гипертиреоз был опубликован в 1959 г. Joplin и Fraser [7]. В 1960 г. Doniach и соавт. [8] также описали схожий клинический случай. Gavras и Thomson [9] в 1972 г. зарегистрировали два случая развития болезни Грейвса у пациентов, принимавших тироксин для лечения гипотиреоза. Takasu и соавт. [10] в 1990 г. опубликовали данные о 8 пациентах, у которых развилась болезнь Грейвса на фоне тиреоидита Хашимото, при этом авторы выделили 3 группы случаев — развитие транзиторной болезни Грейвса на фоне АИТ, возникновение персистирующего течения болезни Грейвса вслед за АИТ и персистирующего гипотиреоза с присутствием антител, стимулирующих ЩЖ [11]. Moriarty и соавт. описали случай перехода аутоиммунного гипотиреоза в гипертиреоз с тиреоидной офтальмопатией [12].

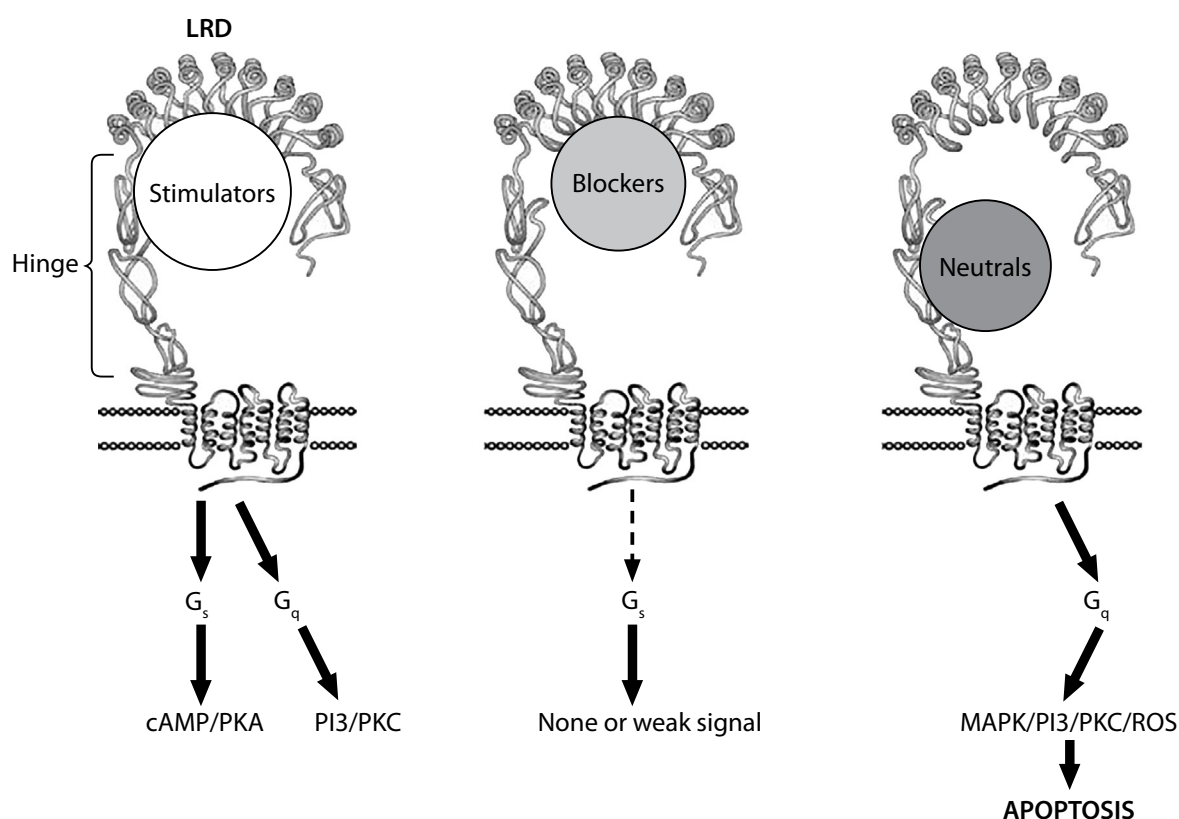


Рисунок 1. Типы антител к рецептору тиреотропного гормона и последствия их связывания с рецептором [19].

Таблица 1. Данные анамнеза.

Даты	ТТГ	Св. Т4	Св. Т3
Прием левотироксина натрия 50 мкг/сут			
20.06.2018	<0,01 мкМЕ/мл (0,4–4,0)		
Отмена левотироксина натрия			
27.08.2018	0,0 мкМЕ/мл (0,45–5,33)	1,20 нг/дл (0,61–1,37)	
Прием тиамазола 30 мг/сут			
С 08.09.2018	Прием тиамазола 20 мг/сут		
20.10.2018	68,5 мкМЕ/мл (0,4–4,0)	13,8 пмоль/л	3,5 пмоль/л
Тиамазол 25 мг/сутки+левотироксин натрия 25 мкг/сут			

Одно из крупнейших недавних исследований было проведено Takasu и Matsushita [13]. Для последующего наблюдения в течение 10 лет были отобраны 34 пациента с гипотиреозом и наличием блокирующих АТ-рТТГ и 98 пациентов с болезнью Грейвса, имевших стимулирующие АТ-рТТГ. Результаты показали, что при стойком наличии блокирующих АТ-рТТГ выздоровление пациентов с гипотиреозом не наблюдалось, равно как и при сохраняющемся наличии стимулирующих АТ-рТТГ случаев ремиссии гипертиреоза при болезни Грейвса не возникало. При исчезновении в течение заболевания титра блокирующих/стимулирующих антител отмечались случаи ремиссии у пациентов с обоими заболеваниями. У двух из 34 пациентов с гипотиреозом и присутствием блокирующих антител впоследствии развилась болезнь Грейвса с обнаружением стимулирующих АТ-рТТГ. У двух из 98 пациентов с болезнью Грейвса и стимулирующими антителами с гипертиреозом развился гипотиреоз и определялись блокирующие АТ-рТТГ. Так, авторы пришли к выводу, что гипотиреоз с блокирующими антителами и гипертиреоз со стимулирующими антителами могут быть двумя аспектами одного и того же состояния или заболевания [13].

В своей клинической практике авторы неоднократно сталкивались с феноменом конверсии одной аутоиммунной тиреопатии в другую, некоторые из авторов имеют научные публикации, в которых упоминается подобный феномен у другого пациента [14]. При анализе данных отечественной и мировой литературы выяснилось, что представленная проблема встречается достаточно редко относительно общей широкой распространенности аутоиммунных тиреопатий, в связи с чем авторы считают ценным описание каждого подобного клинического случая, что потенциально позволит привлечь внимание к этому вопросу, создать теоретическую базу для дальнейших исследований в этом направлении, подчеркнет целесообразность дальнейшего изучения патогенеза процесса и в перспективе, вероятно, приведет к необходимости пересмотра классификации аутоиммунных тиреопатий.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка М, 85 лет.

Обратилась в ноябре 2018 г. с жалобами на утомляемость, озноб, частые эпизоды перебоев в работе сердца, сопровождающиеся выраженной общей слабостью.

В течение 25 лет амбулаторно наблюдалась по месту жительства с диагнозом «первичный субклинический гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита» (диагноз был подтвержден на основании сочетания гипотиреоза, наличия положительного титра АТ-ТПО, данных УЗИ ЩЖ), принимала заместительную терапию: 50 мкг левотироксина натрия. Доза была адекватна: при ежегодном (1–2 раза/год) обследовании ТТГ оставался в пределах индивидуальных целевых значений до 2016 г. включительно. В 2017 г. исследование функции ЩЖ не проводилось.

Кроме того, более 20 лет пациентка также наблюдается у кардиолога с диагнозом «нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП)», получает постоянную соответствующую терапию (сотагексал по 160 мг 2 р/сут). В 2016 г., 2017 г. зафиксировано по одному эпизоду пароксизма.

С мая 2018 г. до момента обращения зафиксировано более 25 пароксизмов ФП. Стоит также отметить, что в июне 2018 г. в анамнезе у пациентки — однократное применение кордарона с целью купирования эпизода пароксизма, в остальных случаях применялся новокаи-намид.

В таблице 1 наглядно представлены анамнестические данные лабораторных методов обследования и лечения, описанные далее в тексте.

В июне 2018 г. в связи с очередным эпизодом бо- льяя госпитализирована в отделение неотложной кардиологии, где 20.06.18 выполнено лабораторное обследование, по данным которого ТТГ<0,01 мкМЕ/мл (0,4–4,0). По данным УЗИ ЩЖ от 26.06.18: эхо-признаки диффузно-очаговых изменений ЩЖ, общий объем ЩЖ 11,5 мл (норма у женщин до 18 мл), ЩЖ пониженной эхогенности, неоднородной структуры, с диффузным усилением кровотока, в левой доле округлое гиперэхогенное образование с гипозоногенным контуром, диаметром 0,7 см (фокальное образование). Регионарные лимфоузлы без особенностей.

С 30.06.18 левотироксин натрия отменен. Пациентка выписана под наблюдение эндокринолога по месту жительства.

От 27.08.18: ТТГ — 0,0 мкМЕ/мл (0,45–5,33), свободный тироксин (св. Т4) — 1,20 нг/дл (0,61–1,37), анализ на свободный трийодтиронин (св. Т3), АТ-рТТГ не проводился. АСТ, АЛТ крови в пределах референсных значений, клинический анализ крови без значимых отклонений. Иницирован прием тиамазола в дозе 30 мг/сут,

с 08.09.2018 (через 10 дней) доза тиамазола снижена до 20 мг/сут — принимала в указанной дозе до 19.10.18, пароксизмы ФП сохранялись, вновь госпитализирована в отделение неотложной кардиологии, где пациентке выполнено УЗИ ЩЖ (объем ЩЖ в пределах нормальных значений, фокальные изменения не описаны), консультирована эндокринологом: доза тиамазола увеличена до 30 мг/сут (по 10 мг 3 раза/день), по данным лабораторного обследования от 22.10.18: ТТГ — 68,5 мкМЕ/мл (0,4–4,0), АТ-ТПО — 179 МЕ/мл (0–5,6), данные тиреоидных гормонов: св. Т3 — 3,5 пмоль/л, св. Т4 — 13,8 пмоль/л (референсные диапазоны в выписном эпикризе не указаны), доза тиамазола снижена до 25 мг/сут, добавлен левотироксин натрия 25 мкг/сут.

Наследственность по эндокринопатиям не отягощена.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования, лечение

В ноябре 2018 г. пациентка впервые консультирована эндокринологом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы обычной окраски, телосложение нормостеническое, рост 157 см, вес 76 кг, ИМТ 30,8 кг/м², ЩЖ не увеличена, подвижная при глотании, безболезненна при пальпации, консистенция несколько неоднородна, регионарные шейные лимфоузлы без особенностей. АД 130/65 мм рт.ст., ЧСС 78 в минуту.

Пациентке рекомендовано дообследование, по данным которого на фоне приема тиамазола 25 мг/сут и левотироксина натрия 25 мкг/сут в течение 20 дней от 13.11.18: ТТГ (ARCHITECT) — 62,75 мМЕ/л (0,4–4,0), св. Т4 (ARCHITECT) — менее 5,10 пмоль/л (9–19), впервые исследован титр АТ-рТТГ (Cobas) — 47,1 МЕ/л (<1,0). С 14.11.18 рекомендовано постепенное снижение дозы тиамазола, затем — постепенное (по причине очень высокого сердечно-сосудистого риска) увеличение дозы левотироксина натрия. Данные лабораторного обследования и тактика ведения представлены в таблице 2.

В дальнейшем на фоне указанной терапии (10 мг/сут тиамазола, 31,25 мкг/сут левотироксина натрия) уровень ТТГ составлял 5,5–7 мМЕ/л, что приближено к индивидуальным целевым значениям (4–6 мМЕ/л; [15]), уровни свободных фракций тиреоидных гормонов при ежемесячном контроле оставались в пределах референсного диапазона. Данную терапию пациентка получала в течение 16 мес, после чего подтверждена стойкая компенсация заболевания (уровни св. Т3, св. Т4 крови — в пределах референсных значений, ТТГ преимущественно в пределах индивидуальных целевых значений), исследован уровень АТ-рТТГ — 0,9 (0–1), проведено УЗИ ЩЖ: объем ЩЖ 14,6 мл, структура: диффузно неоднородная, определяются «слоистость и дольчатость» ткани, экзогенность преимущественно понижена с гипоехогенными участками без четких контуров с обеих сторон, при цветном доплеровском картировании васкуляризация умеренно усилена, объемные образования не определяются, в обеих долях щитовидной железы определяются мелкие аваскулярные, анэхогенные зоны гомогенной структуры, овальной и округлой формы с четкими, ровными контурами, справа диаметром до 0,35 см, слева — до 0,38 см. Рекомендовано постепенное снижение дозы тиамазола вплоть до полной отмены препарата, параллельно с постепенной отменой левотироксина натрия.

Дифференциальная диагностика

В рамках дифференциальной диагностики развившийся у пациентки тиреотоксикоз необходимо было дифференцировать в первую очередь с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 типа, а также с тиреотоксической фазой АИТ. Наличие высокого положительного титра АТ-рТТГ в типичном случае свидетельствует в пользу болезни Грейвса, однако также может наблюдаться и при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 1 типа. Достижение компенсации на фоне приема терапии по схеме «блокируй-замещай», включающей малые дозы левотироксина натрия (меньше, чем требовалось ранее в составе заместительной терапии первичного гипотиреоза), усиление кровотока в качестве дополнительного фактора по данным УЗИ ЩЖ позволяет с большой вероятностью исключить тиреотоксическую фазу АИТ. Сцинтиграфия

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования, лечение.

	ТТГ, мМЕ/л (0,4–4,0)	Св. Т4, пмоль/л (9–19)	Св. Т3, пмоль/л (2,63–5,70)	Антитела
13.11.2018	62,75	менее 5,10		АТ-рТТГ (Cobas) — 47,1 МЕ/л (<1,0)
Тиамазол 20 мг/сут + левотироксин натрия 25 мкг/сут				
20.11.2018		7,7	2,40	
Тиамазол 15 мг/сут + левотироксин натрия 25 мкг/сут С 28.11.2018 тиамазол 10 мг/сут + левотироксин натрия 25 мкг/сут				
05.12.2018		8	3,50	
Тиамазол 10 мг/сут + левотироксин натрия 31,25 мкг/сут				
09.02.2019	17,88	11,1	3,50	

ЩЖ не проводилась по причине невозможности отмены препаратов, оказывающих влияние на функцию ЩЖ (очень высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий), положительного высокого титра АТ-рТТГ, пожилого возраста пациентки и приверженности к консервативному ведению. Кроме того, сцинтиграфия не позволила бы дифференцировать болезнь Грейвса от амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа (в обоих случаях возможно увеличение захвата радиофармпрепарата). В пользу болезни Грейвса свидетельствуют данные анамнеза: всего лишь однократное применение кордарона, однако авторы признают, что даже однократное применение данного препарата несет потенциальный риск развития амиодарон-индуцированной тиреопатии. Кроме того, для лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа часто рекомендуется назначение более высоких доз тиамазола, в данном же случае максимальная суточная доза тиамазола составила 30 мг/сут: типичная схема лечения болезни Грейвса. Таким образом, авторы признают, что представленный клинический случай является не в полной мере классическим примером конверсии АИТ в болезнь Грейвса, но, с точки зрения авторов, несомненным следует считать конверсию АТ-ТПО в АТ-рТТГ, а аутоантитела, в свою очередь, являются ключевыми звеньями патогенеза двух представленных аутоиммунных тиреопатий.

В связи с небольшим размером фокальных зубных образований наличие функциональной автономии изначально было признано крайне маловероятным и впоследствии подтвердилось возможностью полной отмены тиреостатической терапии. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа исключен по нескольким признакам, основной из которых — отсутствие необходимости в назначении глюкокортикостероидов.

Лечение

В данном случае лечение тесно сопряжено с результатами лабораторного и инструментального исследования, в связи с чем описано в вышеупомянутом разделе.

Исход и результаты последующего наблюдения

На момент публикации у данной пациентки удалось добиться полной отмены тиамазола и левотироксина натрия, при этом показатели ТТГ, св.Т3 и св.Т4 сохраняются в пределах референсных значений. Предварительно перед отменой тиамазола был определен титр АТ-рТТГ в крови и выполнено УЗИ ЩЖ. Низкий титр АТ-рТТГ и нормальный объем ЩЖ по данным УЗИ подтвердили возможность отмены тиреостатической терапии и являются благоприятными предикторами в отношении прогноза заболевания.

В случае рецидива пациентке будет предложено проведение радикального лечения (оперативное лечение или радиоiodтерапия), в случае отказа (вероятно) возможно ведение с использованием минимальных для достижения целевых показателей тиреоидного статуса доз тиамазола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Чем обусловлено подобное кардинальное переключение функции ЩЖ? Причины подобных изменений в настоящий момент до конца не ясны, однако очевидно, что существует несколько факторов, которые как

по отдельности, так и в совокупности могут влиять на переход из гипотиреоза в гипертиреоз, и наоборот [6].

В первую очередь, как было показано выше в исследовании Takasu и Matsushita, изменение функции ЩЖ, вероятно, связано с переключением между блокирующими и стимулирующими АТ-рТТГ [13].

Традиционно считалось, что у пациентов с болезнью Грейвса присутствуют стимулирующие АТ-рТТГ, но нет блокирующих антител, а у пациентов с гипотиреозом имеются блокирующие антитела в отсутствие стимулирующих. Однако у одного и того же пациента могут циркулировать как ингибирующие, так и стимулирующие АТ-рТТГ [16]. Функция ЩЖ может колебаться между гипотиреозом и гипертиреозом, в зависимости от того, какие антитела преобладают — стимулирующие или блокирующие [13]. То есть вид доминирующих антител — стимулирующих или блокирующих — со временем может поменяться у одного и того же пациента, что клинически проявляется переходом из одного аутоиммунного заболевания ЩЖ в другое [16]. В случае если ранее не существовавшие стимулирующие АТ-рТТГ появляются у пациента с хроническим тиреоидитом, под действием этих антител происходят пролиферация и гиперфункция оставшихся фолликулярных эпителиальных клеток ЩЖ, что приводит к развитию гипертиреоза [17].

Что именно способствует переключению с одних видов АТ-рТТГ на другие, в настоящий момент достоверно неизвестно. Имеются наблюдения о том, что изменение типа антител с блокирующих на стимулирующие (или наоборот) иногда происходит у пациентов, лечившихся левотироксином при гипотиреозе, или у пациентов с болезнью Грейвса, получавших антигипертиреоидные препараты. Под действием препаратов меняются концентрация, сродство и эффективность антител [4]. Предполагается, что повышение уровня тиреоидных гормонов вследствие заместительной терапии тироксином оказывает влияние на иммунную систему, ингибируя Т-регуляторные клетки и усиливая экспрессию ко-стимулирующих молекул дендритных клеток, которые играют роль в выработке антител, в том числе стимулирующих АТ-рТТГ [18]. Таким образом, увеличение титра стимулирующих антител после лечения левотироксином может быть вполне достаточным для того, чтобы противодействовать блокирующим антителам и приводить к гипертиреозу [4]. Однако при исследовании когорты пациентов с синдромом Дауна были получены результаты, согласно которым конверсия АИТ в болезнь Грейвса происходила как у пациентов, получавших левотироксин, так и у пациентов, не получавших терапию. Кроме того, в данном исследовании у всех пациентов с АИТ отсутствовали АТ-рТТГ, что в целом не вписывается в теорию переключения между типами АТ-рТТГ и пока не имеет объяснения [5].

Лечение антигипертиреоидными препаратами, такими как карбимазол, подавляет аутоиммунные процессы в ЩЖ и секрецию стимулирующих антител, и после лечения баланс может сместиться в сторону блокирующих антител, приводя к гипотиреозу [18].

Другое возможное объяснение перехода от гипотиреоза к гипертиреозу состоит в том, что ткань ЩЖ, подвергаясь первоначально весьма серьезному аутоиммунному повреждению, приведшему к гипофункции железы, со временем восстановилась в достаточной степени для того, чтобы среагировать на последующее

воздействие на нее стимулирующими АТ-рТТГ [6]. Однако описанные случаи быстрой конверсии из АИТ в болезнь Грейвса не могут быть объяснены данной теорией.

Кроме того, имеются предположения о том, что переключение функции ЩЖ может происходить под воздействием некоторых внешних пусковых факторов. Например, в клиническом случае, описанном Ahmad E., Hafeez [11], болезнь Грейвса развилась на фоне инфекции верхних дыхательных путей спустя 27 лет после установления гипотиреоза у пациентки. Таким образом, воздействие внешнего триггера (например, вирусной инфекции, облучения области шеи) у генетически восприимчивого человека может способствовать переключению функции ЩЖ, вероятно, опять же посредством смещения баланса между блокирующими и стимулирующими АТ-рТТГ [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги вышесказанному, необходимо отметить, что, по всей видимости, несмотря на существенные патогенетические и клинические различия между аутоиммунными тиреопатиями, болезнь Грейвса и АИТ имеют больше общего, чем считалось ранее, и могут быть тесно связаны между собой.

Клинические наблюдения подтверждают возможность переключения функции ЩЖ у пациентов, возможность перехода из гипертиреоза в гипотиреоз, и наоборот, что, вероятно, связано с изменением баланса между титром стимулирующих и блокирующих АТ-рТТГ.

Причины конверсии функции ЩЖ и изменения доминирующего типа антител пока до конца не ясны, и необ-

ходимо проведение дальнейших исследований, чтобы установить точный патогенез этого процесса.

Учитывая тот факт, что при анализе данных мировой литературы, а также исходя из нашего собственного опыта, подобное явление встречается, оно, помимо научного интереса, имеет важное значение для практикующих врачей, так как в клинической практике при возникновении тиреотоксикоза на фоне АИТ ситуация, вероятнее всего, будет расценена как возникшая вследствие передозировки левотироксина, что может повлечь за собой длительную титрацию дозы препарата и последующую ее отмену, в то время как возможной причиной тиреотоксикоза может быть возникновение у пациента болезни Грейвса, своевременное обнаружение которой может существенно изменить тактику лечения и благоприятно повлиять на прогноз заболевания, предотвратив развитие осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Публикация настоящей работы подержана грантом РНФ №17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале в обезличенной форме.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: Mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:3611-3618.
- Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol*. 2017;8:521. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>
- Kung AWC, Lau KS, Kohn LD. Epitope Mapping of TSH Receptor-Blocking Antibodies in Graves' Disease That Appear during Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3647-3653.
- Gonzalez-Aguilera B, Betea D, Lutteri L, et al. Conversion to Graves disease from Hashimoto thyroiditis: a study of 24 patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(6):609-614. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000086>
- Aversa T, Valenzise M, Salerno M, et al. Metamorphic thyroid autoimmunity in Down Syndrome: From Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. *Ital J Pediatr*. 2015;41:87. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0197-4>
- Furqan S, Haque NU, Islam N. Conversion of autoimmune hypothyroidism to hyperthyroidism. *BMC Res Notes*. 2014;7:489. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-489>
- Joplin GF, Fraser R. Thyrotoxicosis Developing in Recurrent Nodular Goitre with Focal Thyroiditis. *J R Soc Med*. 1959;52:177-178.
- Doniach D, Hudson RV, Roitt LM. Human autoimmune thyroiditis; Clinical studies. *Brit Med J*. 1960;1(5170):365-373.
- Gavras L, Thomson JA. Late thyrotoxicosis complicating autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol*. 1972;69:44-46.
- Takasu N, Yamada T, Sato A, et al. Graves' Disease Following Hypothyroidism Due To Hashimoto's Disease: Studies Of Eight Cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33(6):687-698. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb03906.x>
- Ahmad E, Hafeez K, Arshad MF, Isuga J, Vrettos A. Hypothyroidism conversion to hyperthyroidism: it's never too late. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2018;2018(6):687-698. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0047>
- Moriarty M, Mills E, Yap HL, Hamda A. Conversion of autoimmune hypothyroidism to hyperthyroidism with thyroid eye disease. Tache Y, ed. *Endocr Abstr*. 2015;12(7):e0180745. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.37.EP1307>
- Takasu N, Matsushita M. Changes of TSH-Stimulation Blocking Antibody (TSBAB) and Thyroid Stimulating Antibody (TSAb) Over 10 Years in 34 TSBAb-Positive Patients with Hypothyroidism and in 98 TSBAb-Positive Graves' Patients with Hyperthyroidism: Reevaluation of TSBAb and TSAb in TSH-Receptor-Antibody (TRAb)-Positive Patients. *J Thyroid Res*. 2012;2012:182176.
- Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Паневин Т.С. Аутоиммунные полигланулярные нарушения при миотонической дистрофии // Проблемы эндокринологии. — 2019. — Т. 165. — №3. — С. 155–160. [Troshina EA, Panfilova EA, Panevin TS. Autoimmune polyglandular disorders in myotonic dystrophy. *Problems of endocrinology*. 2019;165(3):155-160. (In Russ.)]. doi: [10.14341/probl9775](https://doi.org/10.14341/probl9775)
- Проект клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов «Гипотиреоз». — М., 2019 / Под ред. акад. Дедова И.И., акад. Мельниченко Г.А. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/gipotireoz.proekt.klin_rek_3.pdf, дата обращения 21.09.2020.
- Ekepeghe C, Elmezughi K, Mtingi L. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis in a black South African lady: A case report. *Pan Afr Med J*. 2019. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.186.18713>
- Shong YK, Cho BY, Hong SK, Lee HK, Koh CS, Min HK. Pathogenetic role of thyrotropin receptor antibody in the development of hyperthyroidism following primary hypothyroidism. *Korean J Intern Med*. 1989. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.1989.4.2.118>
- Wong M, Inder WJ. Alternating hyperthyroidism and hypothyroidism in Graves' disease. *Clin Case Rep*. 2018;6(9):1684-1688. doi: [10.1002/ccr3.1700](https://doi.org/10.1002/ccr3.1700)
- Morshed SA, Latif R, Davies TF. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):191-203. doi: [10.1007/s12026-012-8312-8](https://doi.org/10.1007/s12026-012-8312-8)

Рукопись получена: 04.05.2020. Одобрена к публикации: 05.10.2020. Опубликовано online: 03.11.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Панфилова Елена Александровна**, врач-эндокринолог, сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [**Elena A. Panfilova**, MD]; адрес: 117036, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11k2, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2770-1205>; eLibrary SPIN: 6686-1620; e-mail: e4erepanova@gmail.com

Крук Лидия Павловна [Lidiya P. Kruk]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1434-9671>; eLibrary SPIN: 2434-8475; e-mail: kruklida@mail.ru

Исаева Мария Петровна [Maria P. Isaeva]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9963-6783>; eLibrary SPIN: 6205-5170; e-mail: impdoctorx@gmail.com

Османова Патимат Османовна [Patimat O. Osmanova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0473-8144>; eLibrary SPIN: 8179-7602; e-mail: patosm123@gmail.com

Бостанова Фатима Аслановна [Fatima A. Bostanova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5824-9536>; eLibrary SPIN: 4595-5832; e-mail: fabostanova@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Панфилова Е.А., Крук Л.П., Исаева М.П., Османова П.О., Бостанова Ф.А., Трошина Е.А. Развитие болезни Грейвса на фоне длительно существующего первичного гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №5. — С. 24–30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12420>

FOR CITATION

Panfilova EA, Kruk LP, Isaeva MP, Osmanova PO, Bostanova FA, Troshina EA. The development of Graves' disease after long-term hypothyroidism due to Hashimoto's disease. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(5):24–30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12420>