

УДК 616.441-008-07-097

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232653>

Сорокман Т.В. , Гінгуляк М.Г. , Макарова О.В.   
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

## Антитиреоїдні антитіла при екстратиреоїдних автоімунних захворюваннях

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(3):234-240. doi: 10.22141/2224-0721.17.3.2021.232653

**Резюме.** У цьому огляді узагальнені дані про частоту автоімунних захворювань та висвітлена поширеність антитиреоїдних антитіл при екстратиреоїдних автоімунних захворюваннях. У світі близько 5–7 % населення страждають від того чи іншого типу автоімунних хвороб. Серед шести найчастіших автоімунних захворювань переважають хвороби щитоподібної залози й асоційовані з ними захворювання. Висока поширеність автоімунних захворювань щитоподібної залози викликає питання щодо потенційної ролі антитиреоїдних антитіл у перебігу позатиреоїдних автоімунних захворювань. Вважається, що автоімунні захворювання є результатом взаємодії між тригерами, автоантигенами, генетичною схильністю, порушеннями толерантності автоантигенів і механізмами апоптозу. Серед відомих на сьогодні антитиреоїдних автоантитіл варто виділити антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), а також біспецифічні — АТ-ТГ і АТ-ТПО одночасно. До категорій функціонально значущих автоантитіл, що імітують функцію гормону та провають розвиток автоімунної патології в результаті зв'язування з рецептором та подальшої стимуляції тиреоцитів, відносяться антитіла до рецепторів тиреотропного гормону (АТ-рТТГ). Циркулюючі антитіла проти антигенів щитоподібної залози не обмежуються тільки автоімунними захворюваннями щитоподібної залози, але також виявляються при інших автоімунних захворюваннях. Найчастіше при ревматоїдному артриті, цукровому діабеті типу 1 та целіакії. Зв'язок з іншими імунними патологіями додатково підтверджує те, що АТ-ТПО також виявляли в 15 % пацієнтів, які страждали на астму, у 10–29 % пацієнтів з ідіопатичною пурпурою та вітиліго. Поширеність АТ-ТПО трохи вища, ніж АТ-ТГ, а АТ-рТТГ рідко реєструються при нетиреоїдних імунологічних захворюваннях.

**Ключові слова:** антитиреоїдні антитіла; автоімунні захворювання; щитоподібна залоза; огляд

Серед хвороб людини налічують близько 100 автоімунних захворювань (АІЗ), у той час як число автоімунних реакцій і синдромів може досягати декількох сотень. За поширеністю виділяють часті АІЗ (0,1–1 %), рідкісні (0,01–0,001 % популяції) та дуже рідкісні (0,001 % популяції) [1]. Серед шести найчастіших АІЗ переважають хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) і асоційовані з ними захворювання, такі як вітиліго, автоімунний гастрит, ревматоїдний артрит і псоріаз. Узагальнена поширеність цих шести захворювань не перевищує 5 % популяції [2]. Переважну більшість АІЗ відносять до рідкісних патологій. Дуже рідкісні

АІЗ мають тяжкий перебіг та асоціюються зі смертю хворого (синдром Гудпасчера, катастрофічний антифосфоліпідний синдром, гострі полірадикулоневрити тощо).

Епідеміологія АІЗ залежить від багатьох расових, географічних, національних, кліматичних і культурних чинників. Декілька досліджень з епідеміології АІЗ, проведених упродовж останніх кількох десятиліть, обговорюються в науковій літературі [3–5]. Вирішальним фактором у вивченні поширеності АІЗ є наявність систематизованого та неупередженого джерела даних, репрезентативних для загальної сукупності [6]. Нечис-

 © 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: [t.sorokman@gmail.com](mailto:t.sorokman@gmail.com)

For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: [t.sorokman@gmail.com](mailto:t.sorokman@gmail.com)

Full list of authors information is available at the end of the article.

ленні дослідження, проведені для загальної популяції, засновані на лабораторному скринінгу і, отже, зосереджуються лише на АІЗ, що виявляються за допомогою лабораторних досліджень [7]. Загальна поширеність АІЗ за нозологічною структурою подана в табл. 1 [8]. У вітчизняній літературі є лише окремі публікації, присвячені вивченню АІЗ, однак вірогідні дані щодо їх поширеності відсутні [9, 10].

Характерною особливістю АІЗ є їх часте поєднання один з одним. Наприклад, синдром Шегрена трапляється при захворюваннях сполучної тканини, ревматоїдному артриті, АІЗ печінки і запальних захворюваннях кишечника. Автоімунний гастрит трапляється при автоімунному тиреоїдиті (АІТ) і ревматоїдному артриті. Для пацієнтів із хворобою Грейвса характерне поєднання з такими АІЗ, як автоімунний гастрит (2,8 %), хвороба Аддісона (0,9 %), вітиліго (2,7 %), ревматоїдний артрит (2,4 %), целіакія (1,4 %). Найчастіше траплялися такі комбінації АІЗ: АІТ + автоімунний гастрит + вітиліго + цукровий діабет типу 1 (2,2 %) та АІТ + автоімунний гастрит + ревматоїдний артрит + цукровий діабет типу 1 (1,9 %) [11]. Список таких поєднань можна продовжувати. На підставі таких поєднань АІЗ між собою виділяють кілька характерних нозологічних кластерів, у кожен із яких входять по декілька форм [11] (табл. 2).

Вважається, що АІЗ є результатом взаємодії між тригерами, автоантигенами, генетичною схильністю, порушеннями толерантності автоантигенів і механі-

мами апоптозу [12–15]. Виділяють дві загальні групи АІЗ: органоспецифічні (автоантитіла реагують з антигенами, специфічними для конкретної тканини) і системні (автоантитіла реагують з антигенами, які є поширеними в організмі), до яких належать дифузні захворювання сполучної тканини. У патогенезі АІЗ надзвичайно велике значення генетичних факторів, таких як гени головного комплексу гістосумісності (МНС), антиген-4-цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA-4), фактор некрозу пухлини, ген поверхневого антигена CD40, рецептора альфа для інтерлейкіну-2 (ILR2A), лімфоїдної тирозинової фосфатази типу 22 (PTPN22) тощо. Порушення в цих генах, однонуклеотидні заміни, делеції й інші мутації можуть призводити до порушення нормального функціонування ланок імунної системи. При цьому важливо відзначити, що фенотипові прояви подібних генетичних порушень відрізняються в окремих етнічних групах, що зумовлює пошук нових маркерів схильності до АІЗ у конкретних популяціях. Характеристика антитиреоїдних антитіл наведена в табл. 3.

Спектр антитиреоїдних автоантитіл включає родину канонічних автоантитіл (антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО)), комбіновані або біспецифічні автоантитіла до ТГ і ТПО одночасно (АТ-ТГ-ТПО) та родину автоантитіл із функціональним ресурсом (антитіла до рецептора тиреотропного гормону (АТ-рТТГ)), антитіла до протеази [17].

**Таблиця 1. Поширеність основних АІЗ [8]**

Нозологічна форма	Кількість випадків на 100 000 населення				
	США	Данія	Італія	Канада	Китай
Псоріаз	167,9		939,4	147,4	
Хвороба Грейвса	1119,1	629,1	1125,3	544,4	160
Ревматоїдний артрит	723,3	381,1	552,2		
Тиреоїдит Хашимото	704,5	620,1	1319,1		12,7
Вітиліго	441,2	29,2		123,4	
Автоімунний гастрит	66,6	45,5			
Розсіяний склероз	64,1				
Первинні гломерулонефрити	43,7			46,9	
Системний червоний вовчак	26,2	32,4	81,8	22,9	
Хвороба Берже (IgA-нефропатія)	25,4				11,8
Цукровий діабет 1-го типу	21,21	9,4	46,4	50,1	115,2
Синдром Шегрена	15,8	48,3	31,3		
Міастенія	5,8			2,1	5,2
Дерматоміозит	5,42	23,1	7,8		
Хвороба Аддісона	5,4		3,8		
Первинний біліарний цироз	3,7	12,1	9,4		
Склеродермія	3,7	23,1	7,9		
Автоімунний увеїт	2,1	1,4			
Автоімунний гепатит	1,2	12,4		12,8	3,6

У 55–90 % спостережень антитиреоїдні автоантитіла виявляються як в осіб із порушенням функцій ЩЗ (гіпер- або гіпотиреозом), так і в 3–8 % осіб з еутиреозом. У мінімальній кількості автоантитіла можуть бути присутні і у 2–4 % клінічно здорових осіб. Так, були виявлені АТ-ТПО у 13 % та АТ-ТГ в 11,5 % здорових людей [18].

Залежно від того чи іншого захворювання автоімунної природи поява антитиреоїдних антитіл має специфічну послідовність. При АІТ, наприклад, спочатку утворюються низькоспецифічні та низької імуногенності ранні автоантитіла «попередження» (pre-early). Пізні автоантитіла є високоспецифічними та чинять високоцитотоксичну дію [19]. Із найбільшою частотою антитиреоїдні автоантитіла зустрічаються в моноваріантах. При цьому такі антитіла схильні до групування в серологічних кластерах, що відбивають феномен мультисеропозитивності. Найбільш схильна до утворення кластерів пара АТ-ТГ — АТ-ТПО. При цьому майже в половині випадків відзначена поява серологічного триплета, що складається з АТ-ТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ-ТПО.

До категорій функціонально значущих автоантитіл, що імітують функцію гормону та провокують розвиток автоімунної патології в результаті зв'язування з рецептором та подальшої стимуляції тиреоцитів, відносяться АТ-рТТГ [20–22]. У популяції АТ-рТТГ представлені як ТТГ-стимулюючі автоантитіла, що посилюють секрецію тиреоїдних гормонів, так і ТТГ-блокуючі автоантитіла, що забезпечують активацію рецепторів та участь у розвитку гіпотиреозу та атрофії ЩЗ [23, 24]. Частина антитиреоїдних автоантитіл, що мають функціональний (каталітичний) ресурс (абзими), належать до досконалої нової групи фізіологічно активних сполук із дуальними властивостями, об'єднаними у структуру єдиної функціонально активної молекули [25]. Так, зокрема, АТ-ТГ та АТ-ТПО здатні специфічно розширювати відповідні субстрати, проявляючи вихідну активність класичних протеаз [26]. Також, хоча й рідко, виявляються антитіла проти антигенів ЩЗ, такі як карбоангідраза-2, мегалін, симпортер йодистого натрію та пендрин [27]. Циркулюючі антитіла проти антигенів ЩЗ не обмежуються

Таблиця 2. Нозологічні кластери АІЗ [11]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	+		+									+		+						+
2					+		+									+	+	+		
3	+											+			+				+	+
4					+	+			+		+							+		
5		+				+			+						+				+	
6					+				+		+				+				+	
7																				
8		+				+												+		
9	+			+	+	+		+		+		+		+			+			
10								+	+											
11			+	+		+														
12	+		+						+								+	+		+
13						+		+												
14	+								+		+					+				+
15				+	+															
16																		+		+
17				+	+									+						+
18				+				+										+		
19					+	+					+	+		+	+					
20	+		+			+					+				+		+	+		

Примітки: 1 — псоріаз, 2 — хвороба Грейвса; 3 — ревматоїдний артрит; 4 — тиреоїдит Хашимото; 5 — витіліго; 6 — автоімунний гастрит; 7 — розсіяний склероз; 8 — первинні гломерулонефрити; 9 — системний червоний вовчак; 10 — ІgА-нефропатія; 11 — цукровий діабет 1-го типу; 12 — синдром Шегрена; 13 — міастенія; 14 — дерматоміозит; 15 — хвороба Аддісона; 16 — первинний біліарний цироз; 17 — склеродермія; 18 — автоімунний увеїт; 19 — автоімунний гепатит; 20 — автоімунні захворювання кишечника.

тільки автоімунними захворюваннями ЩЗ, але також виявляються при інших АІЗ (табл. 4).

У дослідженні [28] виявлена поширеність АТ-ТПО у 16 % та АТ-ТГ у 12,3 % хворих на ревматоїдний артрит. 39,6 % пацієнтів із ЦД 1-го типу мали АТ-ТПО та 30 % — АТ-ТГ. В іншому дослідженні повідомляється про варіації від 7 до 40 % для АТ-ТПО і близько 15 % — для АТ-ТГ у хворих на ЦД 1-го типу [29]. Цю відносно високу частоту виявлення антитиреоїдних антитіл у хворих на ЦД не можна пояснити тим фактом, що глікозилювання білка ТГ підвищувало антигенність або імуногенність білка [30].

Про тісну взаємодію між целиакією та автоімунними розладами ЩЗ свідчило зменшення антитиреоїдних антитіл після переходу на безглютенову дієту [31]. За даними S. Mihailova et al. [32], у 44,4 % хворих на ревматоїдний артрит діагностований АІТ, у тому числі: 85,2 % перебували в стані еутиреозу, 11,1 % мали субклінічний гіпотиреоз та в 3,7 % діагностований зоб Хашимото. При обстеженні 66 хворих виявлені антитиреоїдні антитіла у 14 % випадків. Дослідження 66 дітей із ревматоїдним артритом, проведені L. Harel et al. [33], показали кореляцію олігоартикулярного варіанта ревматоїдного артрити з підвищеною частотою пошко-

**Таблиця 3. Характеристика різних антитиреоїдних антитіл [16]**

Параметр	Антитіла		
	АТ-рТТГ	АТ-ТПО	АТ-ТГ
Розташування АГ	Позаклітинне	Внутрішньоклітинне	Інтрафолікулярне
Доступ ІК до АГ	Без руйнування тканин	Після руйнування тиреоцитів	З руйнуванням тканини і без нього
Тривалість дії АГ	Коротка, низький рівень (нормалізація після лікування)	Тривалий час, проміжні рівні (патологічні рівні при лікуванні)	Тривалий час, високі рівні (патологічні рівні при лікуванні)
Тип антитіл	Олігоклональні, різні епітопи	Поліклональні, один домен	Поліклональні, різні епітопи
Клас антитіл	В основному IgG1, інші підкласи до низького ступеня	IgG1, IgG4 > IgG2, IgG3; низький рівень IgA	IgG1, IgG4 > IgG2, IgG3; низький рівень IgA та IgM (здорові особи)
Вплив на НН	Трансплацентарний пасаж; ТТ або ГТ із затримкою розвитку ЩЗ	Трансплацентарний пасаж; вплив на когнітивний розвиток	Трансплацентарний пасаж; вплив на когнітивний розвиток
Поширеність при АІЗ	~ 90 % ХГ; ~ 10 % ТХ	> 80 % ХГ та ТХ	> 50 % ХГ та ТХ
Поширеність при інших АІЗ	Зазвичай відсутні	16–37 % РА; 40 % ЦД1; 12–30 % целиакія	12–23 % РА; 30 % ЦД1; 11–32 % целиакія
Дія антитіл	Стимулююча, блокуюча	Незначна дія	Немає визначеної дії
Позатиреоїдні	Нечисленні, визначені ефекти (ОГ, ДГ), частково відомі	Можлива ЕХ, конкретно не встановлено	Механізм дії невідомий
Ефект щодо прогресування при раку молочної залози	Відсутність захисного ефекту	Потенційні захисні ефекти	Потенційні захисні ефекти

**Примітки:** АГ — антиген; НН — новонароджені; рТТГ — рецептор тиреотропного гормону; ТПО — тиреоїдна пероксидаза; ТГ — тиреоглобулін; ЩЗ — щитоподібна залоза; ХГ — хвороба Грейвса; ДГ — дерматопія Грейвса; ОГ — орбітопатія Грейвса; ТХ — тиреоїдит Хашимото; РА — ревматоїдний артрит; ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу; АІЗЩЗ — автоімунне захворювання ЩЗ; ЕХ — енцефалопатія Хашимото, ТТ — тиреотоксикоз; ГТ — гіпотиреоз; ІК — імунні клітини.

**Таблиця 4. Антитиреоїдні антитіла та інші автоімунні захворювання**

Антитіла проти		
рТТГ	ТПО	ТГ
Офтальмопатія Грейвса Дерматопія Грейвса Рак молочної залози, кишечника, нирок, матки, яєчників	Енцефалопатія Хашимото Безплідність Плацентарні ускладнення Здорові жінки старшого віку Рак молочної залози, кишечника, нирок, матки, яєчників Особи, які перенесли рак молочної залози	Безплідність Рак молочної залози, кишечника, нирок, матки, яєчників Особи, які перенесли рак молочної залози

дження ЩЗ та з високою ймовірністю виявлення позитивних антинуклеарних антитіл.

Зв'язок з іншими імунними патологіями додатково підтверджується тим фактом, що АТ-ТПО також виявляли в 15 % пацієнтів, які страждали на бронхіальну астму [34], у 10–29 % пацієнтів з ідіопатичною пурпурою [35], вітіліго [36].

Екстратиреоїдні прояви хвороби Грейвса, які включають офтальмопатію та дермопатію Грейвса, реєструють у 25 % пацієнтів із цією хворобою [37]. Це єдина позатиреоїдна патологія, при якій роль антитиреоїдних антитіл відносно добре відома. Рівні АТ-рТТГ корелюють із ступенем тяжкості позатиреоїдних проявів, і, навпаки, реєструється відсутність кореляції між тяжкістю перебігу та рівнем гормонів ЩЗ [38]. У даний час енцефалопатія Хашимото вважається окремим імуноопосередкованим розладом.

Гіпотези включають автоімунні васкуліти або інші запальні процеси, які можуть призвести до порушення мозкових мікросудин. Хоча прямого зв'язку з концентрацією антитиреоїдних антитіл не встановлено, порушення функції було пов'язане зі збільшенням АТ-ТПО без виявлення патогенного механізму [39, 40].

Дискутується значення антитиреоїдних антитіл при безплідності, передчасних пологах та викиднях. Так, є дані, що в жінок із АТ-ТПО та АТ-ТГ, яким було здійснено запліднення *in vitro* (інтрацитоплазматична ін'єкція сперми (ЕКО/ICSI), кількість викиднів та передчасних пологів була більшою [41, 42]. Підозрюється, що АТ-ТПО спричиняють плацентарні ускладнення, такі як гіпертонус, еклампсія, передчасне відшарування плаценти, післяпологові крововиливи, та післяпологовий тиреоїдит.

Отже, особи з deregulovanoю імунною системою найбільш схильні до секреції антитиреоїдних антитіл. Поширеність АТ-ТПО трохи вища, ніж АТ-ТГ, а АТ-рТТГ рідко реєструються при нетиреоїдних імунологічних захворюваннях. Останні спостерігаються лише в осіб з автоімунними захворюваннями ЩЗ [39]. Мабуть, антитіла в осіб із тиреоїдитом Хашимото та іншими автоімунними захворюваннями більш схожі, ніж антитіла в пацієнтів із хворобою Грейвса та тиреоїдитом Хашимото. Хоча присутність антитиреоїдних антитіл при інших імунних захворюваннях є відносно частою, пацієнти з автоімунними захворюваннями ЩЗ виробляють антитіла проти позатиреоїдних органів рідше (10–15 %).

## Висновки

Наявні дані літератури досить неоднорідні, що може бути пов'язане з відмінностями в дизайні і методології робіт, включенням у низці випадків у дослідження недостатньо великих вибірок пацієнтів, особливостями географічних регіонів і факторів навколишнього середовища, що впливають на хворих. Однак наведені дані доводять доцільність інформування лікарів про можливість асоціації антитиреоїдних антитіл з автоімунною патологією, необхідність проведення своєчасного

обстеження хворих, особливо груп, які мають фактори ризику, та зумовлюють необхідність проведення подальших досліджень із метою уточнення поширеності та структури коморбідної автоімунної патології.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Sardu C, Cocco E, Mereu A, et al. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. *PLoS One*. 2012;7(3):e32487. doi:10.1371/journal.pone.0032487.
2. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Mar 20;8:50. doi:10.3389/fendo.2017.00050.
3. Tolentino Junior DS, de Oliveira CM, de Assis EM. Population-based Study of 24 Autoimmune Diseases Carried Out in a Brazilian Microregion. *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Dec;9(4):243-251. doi:10.2991/jegh.k.190920.001.
4. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *International Journal of Celiac Disease*. 2015;3(4):151-155. doi:10.12691/ijcd-3-4-8.
5. Junior DST. Environmental and individual factors associated with protection and predisposition to autoimmune diseases. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2020 Nov-Dec;14(6):13-23.
6. Leso V, Vetrani I, De Cicco L, et al. The Impact of Thyroid Diseases on the Working Life of Patients: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 16;17(12):4295. doi:10.3390/ijerph17124295.
7. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009 Nov-Dec;33(3-4):197-207. doi:10.1016/j.jaut.2009.09.008.
8. Sisó-Almirall A, Kostov B, Martínez-Carbonell E, et al. The prevalence of 78 autoimmune diseases in Catalonia (MASCAT-PADRIS Big Data Project). *Autoimmun Rev*. 2020 Feb;19(2):102448. doi:10.1016/j.autrev.2019.102448.
9. Komisarenko YI, Bobryk MI. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 9;9:600. doi:10.3389/fendo.2018.00600.
10. Tronko MD, Brenner AV, Olijnyk VA, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4344-51. doi:10.1210/jc.2006-0498.
11. Krishna MT, Subramanian A, Adderley NJ, Zemedikun DT, Gkoutos GV, Nirantharakumar K. Allergic diseases and long-term risk of autoimmune disorders: longitudinal cohort study and cluster analysis. *Eur Respir J*. 2019 Nov 14;54(5):1900476. doi:10.1183/13993003.00476-2019.
12. Bartalena L, Masiello E, Magri F, et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J Endocrinol Invest*. 2016 Dec;39(12):1445-1451. doi:10.1007/s40618-016-0516-7.
13. Seldin MF. The genetics of human autoimmune disease: A



- perspective on progress in the field and future directions. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:1-12. doi:10.1016/j.jaut.2015.08.015.
14. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019 Jan;195(1):74-85. doi:10.1111/cei.13158.
  15. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1125-1128. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.009.
  16. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol.* 2017 May 9;8:521. doi:10.3389/fimmu.2017.00521.
  17. Gleicher N, Barad D, Weghofer A. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? *Autoimmun Rev.* 2007 Nov;7(1):42-45. doi:10.1016/j.autrev.2007.06.001.
  18. Cárdenas Roldán J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis.* 2012;2012:864907. doi:10.1155/2012/864907.
  19. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health.* 2000 Sep;90(9):1463-6. doi:10.2105/ajph.90.9.1463.
  20. Latrofa F, Ricci D, Grasso L, et al. Characterization of thyroglobulin epitopes in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases using recombinant human monoclonal thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):591-6. doi:10.1210/jc.2007-1199.
  21. Kahaly GJ, Diana T, Olivo PD. TSH RECEPTOR ANTIBODIES: RELEVANCE & UTILITY. *Endocr Pract.* 2020 Jan;26(1):97-106. doi:10.4158/EP-2019-0363.
  22. Subekti I, Boedisantoso A, Moeloek ND, Waspadji S, Mansyur M. Association of TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, and thyroid blocking antibody with clinical activity score and degree of severity of Graves ophthalmopathy. *Acta Med Indones.* 2012 Apr;44(2):114-21.
  23. Diana T, Kahaly GJ. Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Thyroid Eye Disease-Methodology and Clinical Applications. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018 Jul/Aug;34(4S Suppl 1):S13-S19. doi:10.1097/IOP.0000000000001053.
  24. Xie LD, Gao Y, Li MR, Lu GZ, Guo XH. Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol.* 2008 Nov;154(2):172-6. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03756.x.
  25. Liu C, Hermsen D, Domberg J, et al. Comparison of M22-based ELISA and human-TSH-receptor-based luminescence assay for the measurement of thyrotropin receptor antibodies in patients with thyroid diseases. *Horm Metab Res.* 2008 Jul;40(7):479-83. doi:10.1055/s-2008-1077051.
  26. Li Y, Teng D, Guan H, et al. Dynamic Changes in Antithyropoxidase and Antithyroglobulin Antibodies Suggest an Increased Risk for Abnormal Thyrotropin Levels. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Aug 4;11:521. doi:10.3389/fendo.2020.00521.
  27. Huffless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;93(9):E1466-71. doi:10.1210/jc.2011-0228.
  28. Li L, Liu S, Yu J. Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus: same pathogenesis; new perspective? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 Sep 14;11:2042018820958329. doi:10.1177/2042018820958329.
  29. Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Aug 19;11:543. doi:10.3389/fendo.2020.00543.
  30. Hatziioannou A, Kanistras I, Mantzou E, et al. Effect of Advanced Glycation End Products on Human Thyroglobulin's Antigenicity as Identified by the Use of Sera from Patients with Hashimoto's Thyroiditis and Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:849615. doi:10.1155/2015/849615.
  31. Kalyoncu D, Urganci N. Antithyroid antibodies and thyroid function in pediatric patients with celiac disease. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:276575. doi:10.1155/2015/276575.
  32. Mihailova S, Ivanova M, Mihaylova A, Quin L, Mikova O, Naumova E. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphism profiles in Bulgarian multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2005 Nov;168(1-2):138-43. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.06.020.
  33. Harel L, Prais D, Uziel Y, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2006 Jan;33(1):164-6.
  34. Samareh Fekri M, Shokoohi M, Gozashti MH, et al. Association between anti-thyroid peroxidase antibody and asthma in women. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012 Sep;11(3):241-5. doi:10.1016/j.ejcdt.2015.08.018.
  35. Ruggeri RM, Imbesi S, Saitta S, et al. Chronic idiopathic urticaria and Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2013 Jul-Aug;36(7):531-6. doi:10.3275/8940.
  36. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi:10.1210/er.2018-00163.
  37. Bartalena L, Fatourech V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest.* 2014 Aug;37(8):691-700. doi:10.1007/s40618-014-0097-2.
  38. Pankiv I. The Impact of Vitamin D Status and Supplementation on Thyroid Autoimmunity. *Mižnarodnj endokrinologičnj žurnal.* 2020;16(8):681-685. doi:10.22141/2224-0721.16.8.2020.222889.
  39. Woo YJ, Jang SY, Lim TH, Yoon JS. Clinical Association of Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody Levels with Disease Severity in the Chronic Inactive Stage of Graves' Orbitopathy. *Korean J Ophthalmol.* 2015 Aug;29(4):213-9. doi:10.3341/kjo.2015.29.4.213.
  40. Chiarella G, Tognini S, Nacci A, et al. Vestibular disorders in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: role of thyroid autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Oct;81(4):600-5. doi:10.1111/cen.12471.
  41. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, et al. Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2358-65. doi:10.1210/jc.2016-1049.
  42. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016 Nov;22(6):775-790. doi:10.1093/humupd/dmw019.

Отримано/Received 01.02.2021

Рецензовано/Revised 25.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

**Information about authors**

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

M.G. Gingulyak, MD, PhD, As. Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-0363-9120>

O.V. Makarova, MD, PhD, As. Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

*T.V. Sorokman, M.G. Gingulyak, O.V. Makarova*  
*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

### **Antithyroid autoantibodies in extrathyroid autoimmune diseases**

**Abstract.** This review summarizes data on the incidence of autoimmune diseases and examines the prevalence of antithyroid antibodies in extrathyroid autoimmune diseases. In the world, about 5–7 % of the population suffers from one or another type of autoimmune diseases. Among the six most common autoimmune diseases, thyroid and associated diseases predominate. The high prevalence of autoimmune thyroid diseases raises questions about the potential role of antithyroid antibodies in the course of extrathyroid autoimmune diseases. It is believed that autoimmune diseases are the result of interactions between triggers, autoantigens, genetic predisposition, impaired tolerance of autoantigens and mechanisms of apoptosis. Among the currently known antithyroid autoantibodies, antibodies to thyroglobulin (TgAb), thyroid peroxidase (TPO), as well as bispecific autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase are of particular importance. Categories of

functionally significant autoantibodies that mimic hormone function and provoke the development of autoimmune pathology as a result of binding to the receptor and subsequent stimulation of thyrocytes include antibodies to thyroid-stimulating hormone receptor (rTSH-Ab). Circulating antibodies against thyroid antigens are not limited to autoimmune diseases of the thyroid gland, but are also found in other autoimmune diseases, most often in rheumatoid arthritis, type 1 diabetes mellitus and celiac disease. The association with other immune pathologies further confirms that TPO antibodies were also detected in 15 % of patients with asthma, in 10–29 % of those with idiopathic purpura and vitiligo. The prevalence of TPO antibodies is slightly higher than TgAb, and rTSH-Ab are rarely registered in non-thyroid immunological diseases.

**Keywords:** antithyroid antibodies; autoimmune diseases; thyroid gland; review