

УДК 616.441-002-097-06

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230569>Шідловський В.О.<sup>1</sup>, Шідловський О.В.<sup>1</sup>, Кравців В.В.<sup>2</sup><sup>1</sup> Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна<sup>2</sup> Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр», м. Львів, Україна

## Вплив автоімунного тиреоїдиту на органи й системи організму (огляд літератури)

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(2):145-154. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230569

**Резюме. Актуальність.** Останніми роками в літературі з'явилися окремі повідомлення щодо впливу автоімунного тиреоїдиту (АІТ) на організм. Вони стосуються окремих органів і систем, що не дозволяє отримати цілісну картину патологічних реакцій організму на автоімунну агресію. В огляді ми проаналізували дані літератури, що стосуються патологічного значення АІТ для організму в цілому. **Джерела отримання інформації.** Джерелами інформації були повідомлення у вітчизняних і переважно зарубіжних періодичних виданнях із загальної медицини, патологічної фізіології, імунології та ендокринології. **Синтез доказів.** Питання впливу АІТ і гіпотиреозу на функцію систем організму розглядаються з позиції взаємовпливу як АІТ на органи й системи, так і систем організму на щитоподібну залозу, зокрема на розвиток її автоімунної патології. Загалом АІТ і його наслідок — гіпотиреоз впливають на всі без винятку органи й системи організму за рахунок зниження рівня метаболічних процесів і накопичення в тканинах організму глюкозоамінгліканів, переважно глюкуронової кислоти. Внаслідок цього розвивається інтерстиціальний набряк переважно у м'язовій тканині, в тому числі й у м'язовому шарі порожнистих органів травного тракту. Клінічна симптоматика таких уражень залежить від тяжкості захворювання та від глибини розладів обмінних процесів і має значні індивідуальні відмінності. Вони стосуються всіх систем та органів організму. Найбільш значущими для здоров'я є наслідки впливу на серцево-судинну й репродуктивну системи, опорно-руховий апарат, шлунково-кишковий тракт. **Висновки.** Наведені дані розширюють знання та створюють цілісну уяву про автоімунний тиреоїдит не як про місцеву автоімунну хворобу щитоподібної залози, а як локальний прояв загальної автоімунної хвороби організму. **Ключові слова:** автоімунний тиреоїдит; серцево-судинна система; фертильність; автоімунні захворювання; огляд

У літературі питання впливу автоімунного тиреоїдиту (АІТ) і його закономірного наслідку — гіпотиреозу на структуру і функцію систем організму розглядаються з позиції взаємовпливу АІТ як на їх структуру і функцію, так і патології органів і систем організму на щитоподібну залозу (ЩЗ), зокрема на розвиток її автоімунної патології. Загалом гіпотиреоз має негативний вплив на всі органи й системи організму за рахунок зниження рівня метаболічних функцій. Біохімічна характеристика гіпотиреозу полягає в накопиченні в м'язких тканинах організму глюкозоамінгліканів, переважно глюкуронової кислоти. Цей процес спричи-

няє розвиток інтерстиціального набряку переважно у м'язовій тканині, в тому числі й у м'язовому шарі порожнистих органів травного тракту [1]. Клінічна симптоматика таких уражень залежить від тяжкості захворювання та від глибини розладів обмінних процесів і має значні індивідуальні відмінності [2].

Виникнення та прогресування АІТ зумовлене збоєм в функціонуванні імунної системи. Завдяки універсальності й неспецифічності цих розладів імунної системи АІТ збільшує ризик розвитку інших автоімунних захворювань, а нерідко й поєднується з ними. Серед них виділяють такі захворювання, як хвороба Аддісо-

© 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: Шідловський Віктор Олександрович, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 з урологією і малоінвазивною хірургією ім. Л.Я. Ковальчука, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 370-80-02. For correspondence: Victor Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of surgery 1 with urology and minimally invasive surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; contact phone: +38 (067) 370-80-02.

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

на, хвороба Грейвса, передчасна функціональна недостатність яєчників чи яєчок, цукровий діабет (ЦД) 1-го типу, червоний вовчак, перніціозна анемія, ревматоїдний артрит, тромбоцитопенічна пурпура, вітіліго [3].

Зниження гормональної функції ЩЗ — гіпотиреоз — є одним з основних і небезпечних для організму ускладнень АІТ. Один із провідних негативних впливів гіпотиреозу на організм — високий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4, 5].

## Автоімунний тиреоїдит і серцево-судинна система

Ключові моменти патогенетичного впливу гіпотиреозу на розвиток ССЗ: зменшення серцевого викиду, збільшення системного судинного опору, збільшення артеріального тиску (АТ) та розвиток атеросклерозу. Завдяки цим механізмам розвиваються порушення розслаблення серцевого м'яза, зниження частоти серцевих скорочень та зменшення ударного об'єму, які спричиняють розвиток серцевої недостатності.

Субклінічний гіпотиреоз асоціюється з ішемічною хворобою серця та збільшенням серцево-судинної смертності. У випадках клінічно вираженого гіпотиреозу приблизно у четвертій частині пацієнтів відзначається діастолічна гіпертензія [6]. У таких випадках показники АТ та підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) в сироватці крові сильно корелюють навіть у межах референтного діапазону [7]. Своєчасно розпочате лікування субклінічного і клінічно вираженого гіпотиреозу має сприятливий вплив на серцеву дисфункцію, особливо у молодих людей [8]. Проте лікування гіпотиреозу левотироксином, за даними J.V. Ruge et al. (2015), не спричиняє зниження АТ [9].

Низький рівень гормонів ЩЗ призводить до підвищення показників ліпідного профілю крові, рівня гомоцистеїну [10]. Гіпотиреоз є відомим станом як фактор ризику розвитку артеріальної гіпертензії. Чи є субклінічний гіпотиреоз також подібним ризиком, питання не з'ясоване. У багатьох дослідженнях встановлено, що субклінічний гіпотиреоз може спричинити зміни в серцево-судинному статусі, подібні до тих, що спостерігаються при явному гіпотиреозі, тим самим вказуючи на те, що серцеві наслідки прогресують від субклінічного до явного гіпотиреозу [11].

Дослідження показали, що найчастішою патологією при субклінічному гіпотиреозі є дисфункція лівого шлуночка [12, 13]. Вона проявляється порушеннями діастолічної релаксації серцевого м'яза й має негативне прогностичне значення. Встановлено, що розлади діастолічної релаксації серцевого м'яза спричиняють розвиток діастолічної гіпертензії і тим самим збільшують захворюваність та смертність серед загальної популяції [4, 14].

Високий ступінь залежності між субклінічним гіпотиреозом і підвищеним рівнем ТТГ та смертністю від усіх причин у загальній популяції США встановили Kosuke Inoue et al. (2020), що вказує на важливість проблеми субклінічного і клінічно вираженого гіпотиреозу [15].

На противагу результатам вищенаведених досліджень, Sashi Niranjana Nair et al. (2018) встановили, що субклінічний гіпотиреоз, особливо з рівнем ТТГ менше 10 мМО/мл, суттєво не впливає на розвиток серцево-судинних ускладнень АІТ. Разом з цим вони встановили негативний вплив субклінічного гіпотиреозу на ліпідний обмін і розвиток атеросклерозу [16].

Трийодтиронін ( $T_3$ ) є головним регулятором експресії генів у м'язах міокарда. При серцевій недостатності перетворення тироксину ( $T_4$ ) на  $T_3$  знижується, що призводить до низького, порівняно з нормою, рівня активного гормону  $T_3$  в тканинах. Внаслідок цих процесів суттєво погіршується скоротлива функція міокарда [8, 17]. Низький рівень вільного  $T_3$  також асоціюється із збільшенням смертності у пацієнтів із ССЗ [18].

У багатьох повідомленнях вказується на те, що при субклінічному гіпотиреозі визначаються підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові, одного з маркерів атеросклеротичного процесу, гіперкоагуляція, зменшення доступності оксиду азоту, а також високий рівень С-реактивного білка [19, 20]. При клінічно вираженому гіпотиреозі в розвитку атеросклеротичного процесу беруть участь, окрім вищеназваних, інші фактори, такі як змінена функція ендотелію, товщина каротидної інтими, підвищений рівень сечової кислоти і фосфатів [21].

Захворювання перикарда є доволі серйозним наслідком гіпотиреозу [22]. Гіпотиреоз — відома причина випоту в перикарді (із частотою від 3 до 37%), у тяжких випадках може спричинити тампонаду серця. У більшості випадків випіт в перикарді є безсимптомним внаслідок доволі повільного накопичення рідини. Як правило, діагноз перикардального випоту встановлюють тоді, коли він розвивається на тлі високого показника рівня ТТГ в крові та при виключенні інших його причин.

## Автоімунний тиреоїдит і фертильність

В 1990 році в науковій літературі вперше була відзначена значна кореляція між високими рівнями антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) на тлі АІТ і збільшенням частоти викиднів [23].

За даними Американської тиреоїдної асоціації, у 10–20% вагітних жінок у першому триместрі вагітності на фоні еутиреозу визначається підвищений рівень АТ-ТПО, притаманний для АІТ. Функція ЩЗ на ранніх стадіях вагітності залишається нормальною, і жінки можуть почувати себе добре. Значний відсоток цих жінок у третьому триместрі вагітності має рівень ТТГ вище рекомендованого і контрольного діапазону, що є загрозою життю плода [24].

У роботі 2011 року проведений систематичний огляд 31 дослідження за участю 12 126 жінок. Оцінювали зв'язок між рівнем АТ-ТПО і частотою викиднів. У 28 з 31 дослідження встановлено, що підвищений рівень АТ-ТПО збільшує ризик викидня на 290% [25]. Навіть за відсутності явної дисфункції ЩЗ матері АІТ асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих наслідків вагітності (викидні, передчасні пологи) та неврологічними порушеннями плода [26].

Викидень належить до одного з найпоширеніших ускладнень вагітності. Він спостерігається у кожній п'ятій вагітній жінки [27]. Попередні дослідження виявили сильний зв'язок між наявністю АТ-ТПО та частотою викиднів. Неліквідований і неконтрольований гіпотиреоз збільшує ймовірність викидня, передчасних пологів, мертвородження та гестозу. Неліквідований гіпотиреоз під час вагітності також може впливати на ріст дитини та розвиток мозку. Замісна терапія гормонами ЩЗ є безпечною та ефективною у запобіганні цим проблемам [28, 29].

Kris Poppe et al. та інші дослідники дійшли висновку, що АІТ негативно впливає на результати вагітності незалежно від того, чи відбулося зачаття природним шляхом або екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ) [30–32]. Поширеність АІТ значно більша серед безплідних жінок, особливо коли причиною безпліддя є ендометріоз або синдром полікістозних яєчників. Встановлено, що АІТ не перешкоджає нормальній імплантації ембріонів. Натомість ризик раннього викидня суттєво підвищується за наявності АІТ, навіть якщо до вагітності був стан еутиреозу. Крім того, контрольована гіперстимуляція яєчників, яка використовується як підготовка до ЕКЗ, може суттєво погіршити функцію ЩЗ, що підвищує рівень циркулюючого естрогену. Систематичний скринінг порушень функції ЩЗ у жінок з безпліддям вважається недоцільним. Проте він може бути важливим для виявлення АІТ перед застосуванням методів ЕКЗ та подальшого контролю цих параметрів у пацієнтів після контрольованої гіперстимуляції яєчників та під час вагітності [33].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — одна з найпоширеніших ендокринопатій [34]. Його патогенез ще остаточно не з'ясований. Тісний зв'язок між функцією яєчників, функцією ЩЗ та резистентністю до інсуліну був виявлений у клінічних дослідженнях [35]. Частота АІТ втричі вища у жінок із СПКЯ, ніж серед загальної жіночої популяції [36].

P. Monteleone et al. вперше встановили, що у усіх жінок з проблемами запліднення АТ-ТПО наявні у фолікулярній рідині. Їх рівень корелював з рівнем АТ-ТПО у сироватці крові. При цьому ТТГ визначався в межах еутиреозу й у жодної жінки не було зафіксовано змін його показників поза межами референтних значень. Автори вважають, що наявність АТ-ТПО в рідині фолікулів яєчників у жінок, хворих на АІТ, може мати вирішальну роль у жіночому безплідді [37].

У 2019 році опубліковані результати досліджень, проведених на 940 жінках віком від 16 до 41 року, у яких у минулому був викидень або ж вони страждали від безпліддя, на тлі терапії левотироксином [27]. Усі обстежені хворіли на АІТ, мали підвищений рівень АТ-ТПО. Для збільшення шансів запліднення і народжування дитини їм ще до настання та під час вагітності проводилось лікування левотироксином. Це дослідження не підтвердило раніше опубліковані дані про те, що лікування левотироксином може бути корисним для жінок із АІТ [30]. Оскільки це дослідження було масштабним та якісним,

автори, на противагу результатам інших досліджень, вважають, що лікування левотироксином безпліддя та невиношування вагітності не підвищує шансів народження дитини. Цю думку підтримують й інші автори [38, 39] або ж стримано ставляться до таких рекомендацій і пропонують продовжити дослідження для отримання більш впевнених результатів [40, 41].

## Автоімунний тиреоїдит і ревматоїдні суглобові ускладнення

АІТ і гіпотиреоз асоціюються з такими ревматичними проявами, як остеоартрит, запальні форми артриту, а також з іншими захворюваннями сполучної тканини, що можуть спричинити артрит.

Неспецифічні ревматичні ознаки та симптоми вперше були описані Бекер та співавт. у 60-х роках ХХ ст. у контексті клінічних доказів їх поєднань з захворюваннями ЩЗ. До сьогодні про них постійно повідомляється в літературі, більше того, в публікаціях останніх років їх виділили в окремий напрямок розробки і вивчення проблеми АІТ [42–44].

Спочатку зверталась увага на ревматоїдні прояви АІТ, які пов'язані з гіпотиреоїдним станом, але в більш пізніх дослідженнях показано, що АІТ може бути причетним до ревматичних захворювань за відсутності явного або субклінічного гіпотиреозу [45–47]. Зокрема, у ретроспективному дослідженні С.Е. Tagoe (2015) описав появу неспецифічних ревматичних ознак, включаючи як суглобові (поліартралгії та міалгії), так і несуглобові (фіброміалгії та втома) прояви у хворих на еутиреоїдний АІТ [48]. Останніми роками підвищений інтерес до фіброміалгій як клінічних проявів АІТ, особливостей їх симптоматики і діагностики, поєднань з іншими автоімунними захворюваннями [49–51].

Вважається, що АІТ становить лише один аспект більш широкого збою у функціонуванні імунної системи, при якому ревматичні захворювання розвиваються і прогресують протягом тривалого часу [48, 53]. Слід відзначити, що асоціація між АІТ та неспецифічними ревматичними ураженнями зростає з віком і найчастіше трапляється у жінок [43].

Кількість пацієнтів, які страждають від двох або більше асоційованих нетиреоїдних автоімунних захворювань, значно вища у дорослих, ніж у дітей та підлітків. Відносний ризик розвитку нетиреоїдних автоімунних захворювань збільшується з віком. Дорослі мають більше ніж подвійний ризик їх розвитку порівняно з дітьми та підлітками [45].

Слід вказати на високу поширеність нетиреоїдних автоімунних захворювань у пацієнтів з АІТ. У дітей це переважно ЦД 1-го типу. У дорослих з неспецифічних нетиреоїдних автоімунних захворювань переважають ураження суглобів, фіброміалгії.

*Хашимотоподібна енцефалопатія.* У літературі користуються такою назвою цього незрозумілого клінічно і не вивченого патогенетично рідкісного захворювання, частота якого, за оцінками, становить близько 2 на 100 000 населення. Середній вік появи симптомів перебуває в

межах від 45 до 55 років. Хашимотоподібна енцефалопатія частіше спостерігається в жінок, ніж у чоловіків (співвідношення ~ 5 : 1), з АІТ і високим рівнем АТ-ТПО [54].

Такі хворі часто скаржаться на когнітивні порушення (порушення думок, розумової діяльності, концентрації уваги, пам'яті), а також на афектні розлади (емоції, настрої, почуття, соціальна поведінка). Симптоми відрізняються від легких порушень до виражених розладів (депресія, тривожність, панічний розлад, псевдодеменція) [55, 56].

М.М. Yalcin et al. (2017) вивчали залежність якості життя, зокрема фізичного функціонування, загального стану здоров'я та психічного здоров'я від рівня АТ-ТПО в сироватці крові. При цьому виявили негативну кореляцію між рівнем АТ-ТПО та психічним здоров'ям, а також емоційними показниками. Вони вважають, що наявність високих показників АТ-ТПО може призвести до деяких змін у мозку, які сприяють погіршенню психологічного самопочуття порівняно з хворими на зоб без АІТ [57]. Припускають також, що наявність АТ-ТПО та тиреоглобуліну може посилити депресію та тривогу [58].

Патогенетичні механізми розвитку захворювання не вивчені. В жодному випадку у хворих з хашимотоподібною енцефалопатією в лікворі не виявлені АТ-ТПО, при тому що їх рівень в плазмі крові був високим [59]. У літературі стосовно патогенезу цього захворювання є думка, згідно з якою АІТ та енцефалопатія являють собою неспецифічні, але окремі події агресивної імунної системи і збоїв у її функціонуванні без очевидної і не встановленої причинності [60].

Для діагностики енцефалопатії Хашимото повинні бути присутніми 3 суттєві ознаки: зміна когнітивних функцій, розумової діяльності та пам'яті; відсутність за результатами дослідження спинномозкової рідини даних про бактеріальну або вірусну інфекцію; висока концентрація (або титр) в сироватці АТ-ТПО чи до антитіл до тиреоглобуліну [54]. Підтвердженням правильності діагнозу хашимотоподібною енцефалопатією є покращення психічного статусу і розумової діяльності після лікування стероїдами [61]. Через це хашимотоподібну енцефалопатію також називають енцефалопатією, що реагує на стероїди [62].

## Автоімунний тиреоїдит і цукровий діабет

АІТ не має безпосереднього впливу на розвиток і клінічний перебіг ЦД. Основним діючим фактором поєднання цих двох захворювань є гіпотиреоз як наслідок АІТ. Частота поєднання ЦД і АІТ доволі висока. Близько 30 % людей, хворих на ЦД 1-го типу, та 12,5 % хворих на ЦД 2-го типу мають АІТ. Таке поєднання не сприятливе для перебігу ЦД. У випадках поєднання АІТ і ЦД 2-го типу вдвічі збільшується ризик прогресування ЦД. У таких хворих пришвидшується розвиток нефропатії та центрального ожиріння, частіше відзначається стан декомпенсації ЦД [63]. Гіпотиреоз суттєво сповільнює метаболізм вуглеводів і впливає на рівень глюкози в

крові. У таких випадках цукрознижуючі препарати, включаючи й інсулін, мають більший період активності після вживання. При цьому рівень глюкози в крові нижчий, ніж зазвичай. Іноді спостерігається гіпоглікемія, у зв'язку з чим виникає доцільність зменшення дози інсуліну або пероральних цукрознижуючих препаратів [64]. Пацієнти з гіпотиреозом страждають від ненормального збільшення маси тіла і мають проблеми із схудненням до тих пір, поки рівень гормону не стабілізується [4]. Проте у більшій частини хворих навіть після досягнення еутиреоїдного стану зменшення маси тіла не настає [65].

**Шлунково-кишковий тракт.** Зв'язок між функцією ЩЗ та травною системою є давно встановленим фактом [66]. Т<sub>3</sub> вважається одним із найважливіших регуляторів розвитку та диференціації епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника [67]. Клінічно зміна в крові концентрації гормонів ЩЗ проявляється шлунково-кишковими симптомами, про що свідчать часті шлунково-кишкові дисфункції, зафіксовані у випадках як гіпо-, так і гіперфункції залози [68]. Цей ефект зумовлений змінами кишкової моторної функції, що виражається в різній швидкості поширеності скорочення в мускулатурі кишечника та набряками м'язового шару внаслідок місцевої інфільтрації глікозаміногліканами [69].

## Автоімунний тиреоїдит, стравохід і шлунок

Хронічні запальні процеси в шлунку, тонкій і товстій кишці, підшлунковій залозі, печінці і жовчовідних протоках через порушення процесів гідролізу і всмоктування відображаються на структурі та функції ЩЗ.

Гіпотиреоз спричиняє зниження моторики стравоходу та шлунка, тонкої і товстої кишки, яке характеризується зменшенням швидкості й амплітуди перистальтики, тонуусу кардіального сфінктера, евакуації з шлунка [70]. Наслідком цих розладів є дисфагія та рефлюкс-езофагіт [71].

Автоімунна патологія шлунка і ЩЗ ще в 60-х роках минулого століття об'єднана терміном «тиреогастральний синдром», який визначає зв'язок між автоімунними захворюваннями ЩЗ та хронічним автоімунним гастритом (ХАГ), уперше він був описаний на початку 1960-х років [72]. Згодом ця асоціація була включена до полігландулярного автоімунного синдрому типу IIIb, при якому АІТ є основним розладом. АІТ — найпоширеніше автоімунне захворювання, що пов'язане із розладами шлунка у 10–40 % пацієнтів, тоді як близько 40 % пацієнтів з автоімунним гастритом також мають АІТ. Описані подібності патогенних механізмів цих двох розладів, які включають складну взаємодію між генетичними, ембріологічними, імунологічними та екологічними факторами [73–75]. Для ХАГ характерним є часткове або повне зникнення парієтальних клітин, що спричиняє зменшення продукції соляної кислоти і внутрішнього фактора Касла. Клінічним результатом цього пошкодження шлунка є гіпохлоргі-

дрично-залежна залізодефіцитна анемія, яка супроводжується перніціозною анемією. Також спостерігається мальабсорбція левотироксину [76].

ЩЗ та шлунок попри різну локалізацію та функції мають подібні морфологічні та функціональні характеристики, ймовірно, завдяки їх загальному ембріологічному походженню [77]. ЩЗ і шлунок розвиваються з однієї і тієї ж частини раннього ембріона — примітивного кишечника, що й поєднує їх властивості. Клітини ЩЗ і шлунка мають спільні функції, а саме транспортування йоду, яке забезпечує продукцію гормонів залози і сприяє розмноженню клітин у шлунку [78]. Також ці органи поєднують фермент пероксидаза: у клітинах ЩЗ — тиреоїдна пероксидаза, у шлунку — шлункова, яка забезпечує клітини антиоксидантними властивостями [79].

Крім того, клітини слизової оболонки шлунка та фолікулярні клітини ЩЗ здатні транспортувати йод через клітинні мембрани [80]. Цей процес опосередковується  $\text{Na}^+/\text{I}$ -симпортером і включає подібні ферменти з ефективною пероксидазною активністю [8]. Йод, окрім важливого значення для синтезу гормонів ЩЗ, також регулює проліферацію клітин слизової оболонки шлунка. У присутності шлункової пероксидази йод діє як донор електронів і бере участь у виведенні вільних кисневих радикалів, що вказує на його антиоксидантну дію [82]. Ці ефекти можуть пояснити регулюючу роль йоду в проліферації клітин слизової оболонки та його захисну роль проти канцерогенезу шлунка [77, 82]. Ця думка була підтверджена повідомленням про зв'язок між дефіцитом йоду, зобом та підвищеним ризиком розвитку раку шлунка [83].

Хронічний автоімунний атрофічний гастрит становить близько 5 % усього спектра хронічного гастриту. Його необхідно диференціювати від гастриту, який розвивається на ґрунті хронічної інфекції *Helicobacter pylori* (*Hp*) [84, 85]. Встановлено, що *Hp* у ЩЗ викликає дифузні запальні зміни з лімфоцитарною інфільтрацією, що призводить до руйнування клітин фолікулярного епітелію залози з розвитком фіброзу [86]. Подібним чином розвивається й автоімунний гастрит, наслідком якого є зменшення кількості або ж зникнення шлункових залоз, які можуть замінюватись кишковим або пілоричним епітелієм (метаплазія) [87]. Одним із наслідків *Hp* є прогресивне зменшення функції ЩЗ аж до маніфестного гіпотиреозу зі швидкістю прогресування 2–4 % на рік [86, 88]. Для атрофії слизової оболонки шлунка на ґрунті гастриту характерним є прогресивне зменшення кількості парієтальних клітин, що призводить до зниження синтезу або відсутності продукції соляної кислоти. Наслідком таких змін є залізодефіцитна анемія та підвищений ризик розвитку нейроендокринних пухлин і аденокарциноми шлунка [85, 87].

### Автоімунний тиреоїдит і кишечник

Вплив гіпотиреозу на кишечник є багатофакторним з можливими змінами гормональних рецепторів, нервово-м'язовими розладами та міопатією, спричиненими інфільтрацією кишкової стінки глюкозоамін-

гліканами. Зменшення перистальтики при гіпотиреозі — основний патофізіологічний процес, наслідком якого є запори. До 15 % пацієнтів, хворих на АІТ, мають менше трьох випорожнень на тиждень [89]. Більше того, дефіцит гормонів ЩЗ може впливати на транспорт трансепітеліального потоку з подальшим впливом на перистальтику кишечника. Всмоктування продуктів гідролізу вжитої їжі зменшується. Діарея в гіпотиреоїдному стані головним чином є результатом посиленого росту бактерій, який розвивається на ґрунті сповільненої перистальтики [90]. У виняткових випадках гіпотиреоз може бути причиною шлунково-кишкових кровотеч, рефрактерних до звичайних методів лікування [91].

Дисбактеріоз та бактеріальні кишкові інфекції знижують рівень гормонів ЩЗ, притупляють ділянки рецепторів гормонів, збільшують кількість неактивного  $T_3$  та сприяють автоімунним розладам ЩЗ [92]. Крім того, виявлений зв'язок між *Yersinia enterocolitica* та АІТ. Рівень антитіл до цієї бактерії порівняно із загальною популяцією в 14 разів вища у людей із АІТ [93]. Роль і значення ХП у патогенезі розвитку АІТ відома (див. розділ патогенезу АІТ).

### Автоімунний тиреоїдит і печінка та жовчні шляхи

Гіпотиреоз може призвести до того, що жовчний міхур стає гіпотонічним і переповненим. Такий міхур збільшує ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби. Каміні в жовчному міхурі та протоках у хворих з АІТ і гіпотиреозом спостерігаються майже в 7 раз частіше порівняно із загальною популяцією. Це може бути пов'язано з триадою: гіперхолестеринемія, гіпотонія жовчного міхура та зменшення виведення білірубіну [94].

Гіпотонічний жовчний міхур знижує детоксикаційну функцію печінки. Погана детоксикація печінки не лише перешкоджає перетворенню  $T_4$  на  $T_3$ , але також перешкоджає виведенню надлишку естрогену [93]. Як наслідок, надлишок естрогену призводить до синтезу надмірної кількості тиреоїд-зв'язуючих білків. Занадто велика кількість зв'язаних з білками тиреоїдних гормонів ЩЗ перешкоджає потраплянню їх в клітини організму і сприяє прогресуванню гіпотиреозу.

Майже у 50 % пацієнтів із гіпотиреозом функції печінки незначно порушені. Зниження печінкового метаболізму при гіпотиреозі відображається зменшенням споживання кисню та спричиняє значне зниження глюконеогенезу і синтезу сечовини [95–97].

### Автоімунний тиреоїдит і підшлункова залоза

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між автоімунними захворюваннями, зокрема АІТ та патологією підшлункової залози. Нещодавні дослідження показали, що тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у розвитку патології підшлункової залози та її острівців як при ЦД, так і при раку підшлункової

залози [98]. Дисфункція гормонів ЩЗ різною мірою впливає на підшлункову залозу. Гіпотиреоз поєднується зі зниженою функцією підшлункової залози при ЦД [99]. Встановлений тісний зв'язок між АІТ та автоімунним панкреатитом. Є дані про те, що дисфункція ЩЗ, зокрема гіпотиреоз на фоні АІТ, може збільшити ризик розвитку раку підшлункової залози. Недавнє дослідження показало, що поширеність гіпотиреозу у пацієнтів з раком підшлункової залози становила 14,1 % [100].

### Автоімунний тиреоїдит і супутні захворювання шлунково-кишкового тракту

Порівняно із загальною популяцією пацієнти з АІТ майже в 5 разів мають підвищений ризик розвитку целиакії [101, 102]. Поширеність антитіл до ЩЗ надзвичайно висока у пацієнтів із перніціозною анемією (57 %), а поширеність перніціозної анемії серед пацієнтів із гіпотиреозом становить 12 % [103]. У від 5 до 20 % випадків гіпотиреоз поєднується з біліарним цирозом [104].

### Автоімунний тиреоїдит і нирки

Патофізіологічні ефекти гіпотиреозу розвиваються в нирках і пов'язані переважно з впливом на нирковий кровотік і функцію нефрона [105]. Спочатку гіпотиреоз зменшує периферичний судинний опір і АТ, а згодом активує систему «ренін — ангіотензин — альдостерон». Наслідком активації цієї системи є збільшення реабсорбції натрію в каналцях і підвищення діастолічного АТ та перенавантаження лівих відділів серця. Внаслідок зменшення рівня активних тиреоїдних гормонів ( $T_3$  та  $T_4$ ) знижується експресія гена реніну і зменшується вивільнення реніну [106]. Інші наслідки дефіциту гормонів ЩЗ включають нижчу секрецію натрійуретичного фактора передсердя та еритропоєтину. Внаслідок цих процесів розвивається подальше зменшення об'єму циркулюючої крові [107]. При цьому швидкість клубочкової фільтрації може зменшитися до 40 %, з подальшим підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові. Встановлено, що у разі неадекватної компенсації гіпотиреозу і поглибленням його тяжкості фільтраційна здатність нирок погіршується [105]. Отже, зв'язок між АІТ, гіпотиреозом та функціональною здатністю нирок насправді існує, проте багато питань цього зв'язку не встановлені і потребують подальшого вирішення.

### Автоімунний тиреоїдит і дихальна система

Стосовно взаємозв'язку між АІТ, гіпотиреозом та дихальною системою є поодинокі роботи, у яких розглядається ця проблема. Так, Elif Tanrıverdi et al. (2013) вивчали зв'язок між інтерстиціальними хворобами легенів та автоімунними захворюваннями ЩЗ. Вони встановили, що поширеність АІТ є значно вищою у пацієнтів з інтерстиціальними хворобами легенів [108].

E.H. Schlenker et al. (2012) вивчали вплив гіпотиреозу на дихальну систему та контроль дихання на людях і моделях на тваринах [109]. Автори встановили, що гіпотиреоз впливає на багато аспектів дихальної системи. Підтверджують результати раніше проведених досліджень, що замісна терапія гормонами ЩЗ ( $T_4$  або комбіновані  $T_3$  і  $T_4$ ) може покращити або навіть нормалізувати функцію дихальної системи [110]. У висновку автори роблять наголос на тому, що в кожному випадку хронічної інтерстиціальної хвороби легенів необхідне дослідження гормональної функції ЩЗ.

Вивчення впливу гіпотиреозу на газообмінну функцію легенів проводили за показниками проб з фізичним навантаженням на двох групах хворих: з гіпотиреозом легкого та середнього ступенів тяжкості і практично здорових осіб [111]. Обидві групи були порівнянні за віком, статтю та індексом маси тіла. Хоча спірометрія була в межах норми в обох групах, вимушена життєва ємність та форсований потік видиху були значно знижені в групі гіпотиреозу. Що стосується параметрів тестування фізичних навантажень, то максимальний відсоток споживання кисню, хвилинна вентиляція, дихальний об'єм та насиченість кисню були значно знижені при гіпотиреозі. ТТГ суттєво негативно корелював із об'ємом форсованого видиху, тоді як він суттєво позитивно корелював з вільним  $T_4$ . Автори встановили, що навіть за наявності незміненої легеневої тканини за даними рентгенографії грудної клітки, газів артеріальної крові та спірометрії у пацієнтів з гіпотиреозом параметри газообміну при тестуванні навантаженням можуть бути значно зменшені.

В одній роботі повідомляється про 18 випадків пневмонії, яка була спричинена хворобою Хашимото [112]. Є повідомлення про те, що АІТ може поєднуватися з криптогенною пневмонією. АІТ та криптогенна пневмонія асоціюються з вірусною інфекцією та автоімунітетом, що створює певні фактори ризику перебігу і лікування пневмонії. Тому пацієнти з тиреоїдитом Хашимото, хворі на криптогенну пневмонію, можуть мати тяжкий перебіг і потребуватимуть тривалого перебування в стаціонарі [113].

### Висновки

Наведені дані літератури створюють цілісну уяву про автоімунний тиреоїдит і його поєднання з автоімунними захворюваннями органів і систем організму. Це дає підстави вважати, що автоімунний тиреоїдит — не локальна автоімунна хвороба виключно щитоподібної залози, а є одним із проявів загальної автоімунної хвороби організму як у вигляді монозахворювання, так і в поєднанні з автоімунним ураженням інших органів і систем. Наведені дані вказують на те, що визначення автоімунного тиреоїдиту як автономного автоімунного захворювання щитоподібної залози не є правильним з патогенетичної точки зору.

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

## References

1. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev.* 1989 Aug;10(3):366-91. doi:10.1210/edrv-10-3-366.
2. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Sep;36(3):595-615. doi:10.1016/j.ecl.2007.04.008.
3. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>.
4. Motohashi N, Vadapalli J, Vanam A, Gollapudi R. The Impact of Nutrition on Hashimoto's Thyroiditis Patients: An Overview. *J Clin Nutr Metab.* 2018;2(2):2-6. doi:10.4172/jcnm1000119.
5. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):501-9. doi:10.1056/NEJM200102153440707.
6. Cappola AR, Desai AS, Medici M, et al. Thyroid and Cardiovascular Disease Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Circulation.* 2019 May 13;11161/CIRCULATIONAHA.118.036859. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859.
7. Itermann T, Tiller D, Meisinger C, et al. High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension. *Thyroid.* 2013 Aug;23(8):955-63. doi:10.1089/thy.2012.0626.
8. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017 Apr-Jun;13(2):55-59. doi:10.14797/mdcj-13-2-55.
9. Ruge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6;162(1):35-45. doi:10.7326/M14-1456.
10. Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019;2:46-51. doi:10.21856/j-PEP.2019.2.07.
11. Dey A, Kanneganti V, Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *J Family Med Prim Care.* 2019 Jul;8(7):2439-2444. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_348\_19.
12. Razvi S, Ingole L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1715-23. doi:10.1210/jc.2006-1869.
13. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1110-5. doi:10.1210/jcem.86.3.7291.
14. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension.* 2019;23(3):183-189. doi:10.5603/AH.a2019.0012.
15. Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. *JAMA Netw Open.* 2020 Feb 5;3(2):e1920745. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20745.
16. Nair SN, Kumar H, Raveendran M, Menon VU. Subclinical Hypothyroidism and Cardiac Risk: Lessons from a South Indian Population Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Mar-Apr;22(2):217-222. doi:10.4103/ijem.IJEM\_298\_17.
17. Fogoros RN, Ali YS. How Does Thyroid Disease Affect the Heart?. 2020 Jun 2. Available from: <https://www.verywellhealth.com/thyroid-disease-and-the-heart-1746112>.
18. Kim EJ, Lyass A, Wang N, et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J.* 2014 Jan;167(1):123-6. doi:10.1016/j.ahj.2013.10.012.
19. Zhou Y, Chen Y, Cao X, Liu C, Xie Y. Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Nov 15;7(11):4544-53.
20. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24;71(16):1781-1796. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.045.
21. Monzani F, Caraccio N, Kozàková M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2099-106. doi:10.1210/jc.2003-031669.
22. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart.* 2019 Jul;105(13):1027-1033. doi:10.1136/heartjnl-2018-314528.
23. Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? *J Thyroid Res.* 2011;2011:841949. doi:10.4061/2011/841949.
24. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011 Oct;21(10):1081-125. doi:10.1089/thy.2011.0087.
25. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011 May 9;342:d2616. doi:10.1136/bmj.d2616.
26. Moleti M, Sturniolo G, Mauro Di M, Russo M, Vermiglio F. Autoimmune thyroid diseases and pregnancy. *Annals Thyroid.* 2018;3(7). doi:10.21037/aot.2018.07.03.
27. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1316-1325. doi:10.1056/NEJMoal812537.
28. Min Y, Wang X, Chen H, Yin G. The exploration of Hashimoto's Thyroiditis related miscarriage for better treatment modalities. *Int J Med Sci.* 2020 Aug 29;17(16):2402-2415. doi:10.7150/ijms.48128.
29. Galofre JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *J Womens Health (Larchmt).* 2009 Nov;18(11):1847-56. doi:10.1089/jwh.2008.1234.
30. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Jul;4(7):394-405. doi:10.1038/ncpendmet0846.
31. 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):793-794. doi:10.1093/humupd/dmw034.
32. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jul;6(7):575-586. doi:10.1016/S2213-8587(17)30402-3.
33. Artini PG, Uccelli A, Papini F, et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol.*

2013 Jan;29(1):36-41. doi:10.3109/09513590.2012.705391.

34. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Apr;22(2):261-74. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.07.009.

35. Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet.* 2006 Jul;274(4):187-97. doi:10.1007/s00404-006-0171-x.

36. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004 Mar;150(3):363-9. doi:10.1530/eje.0.1500363.

37. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Aug;66(2):108-14. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.

38. Negro R. Levothyroxine before conception in women with thyroid antibodies: a step forward in the management of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid Res.* 2019 Jun 20;12:5. doi:10.1186/s13044-019-0066-0.

39. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020 Mar;113(3):587-600.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.

40. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457.

41. Alecsandru D, Garcia Velasco JA. Levothyroxine and thyroid peroxidase antibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2020 Mar;113(3):546. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.016.

42. Giuffrida G, Bagnato G, Campenni A, et al. Non-specific rheumatic manifestations in patients with Hashimoto's thyroiditis: a pilot cross-sectional study. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jan;43(1):87-94. doi:10.1007/s40618-019-01083-w.

43. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2017 Feb;176(2):133-141. doi:10.1530/EJE-16-0737.

44. Tagoe CE, Sheth T, Golub E, Sorensen K. Rheumatic associations of autoimmune thyroid disease: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2019 Jul;38(7):1801-1809. doi:10.1007/s10067-019-04498-1.

45. Chakravarty SD, Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Jan;25(1):37-43. doi:10.1097/BOR.0b013e32835b4f3f.

46. Nisihara R, Pigozzo YG, Prado N, et al. Rheumatic Disease Autoantibodies in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases. *Med Princ Pract.* 2018;27(4):332-336. doi:10.1159/000490569.

47. Tagoe CE, Zizon A, Khattri S, Castellanos P. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. *Rheumatol Int.* 2013 Jul;33(7):1745-52. doi:10.1007/s00296-012-2616-9.

48. Tagoe CE, Zizon A, Khattri S, Castellanos P. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. *Rheumatol Int.* 2013 Jul;33(7):1745-52. doi:10.1007/s00296-012-2616-9.

49. Haliloglu S, Ekinli B, Uzkeser H, Sevimli H, Carlioglu A, Macit PM. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: prevalence and relationship with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2017 Jul;36(7):1617-1621. doi:10.1007/s10067-017-3556-2.

50. Haliloglu S, Ekinli B, Uzkeser H, Sevimli H, Carlioglu A, Macit

PM. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: prevalence and relationship with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2017 Jul;36(7):1617-1621. doi:10.1007/s10067-017-3556-2.

51. Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2020 Apr 23;9(4):1219. doi:10.3390/jcm9041219.

52. Shirzad N, Movassaghi S, Karmostaji H, Esfahanian F, Hematabadi M, Qorbani M. Association between fibromyalgia and thyroid autoimmunity. *Endocrine Abstracts.* 2015;37 EP1004. doi:10.1530/endoabs.37.EP1004.

53. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine.* 2004 Jul;71(4):275-83. doi:10.1016/j.jbspin.2003.06.005.

54. Philip R, Saran S, Gutch M, Gupta K. An unusual presentation of Hashimoto's encephalopathy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Jan;18(1):113-5. doi:10.4103/2230-8210.126589.

55. Petnehazy E, Buchinger W. Hashimoto thyroiditis, therapeutic options and extrathyroidal options - an up-to-date overview. *Wien Med Wochenschr.* 2020 Feb;170(1-2):26-34. doi:10.1007/s10354-019-0691-1. (in German).

56. Djurovic M, Pereira AM, Smit JWA, et al. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. *Endocrine.* 2018 Oct;62(1):136-143. doi:10.1007/s12020-018-1649-6.

57. Yalcin MM, Altinova AE, Cavnar B, et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *Endocr J.* 2017 Apr 29;64(4):425-429. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0418.

58. Gynas Ayhan M, Uguz F, Askin R, Gonen MS. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014 Jan-Feb;36(1):95-8. doi:10.1016/j.genhosppsych.2013.10.002.

59. Ilias I, Karagiorga V, Paraskevas G, et al. Thyroid Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of Subjects with and without Thyroid Disease: Implications for Hashimoto's Encephalopathy. *J Thyroid Res.* 2015;2015:819072. doi:10.1155/2015/819072.

60. Flanagan EP, Caselli RJ. Autoimmune encephalopathy. *Semin Neurol.* 2011 Apr;31(2):144-57. doi:10.1055/s-0031-1277985.

61. Fiore AA, Pfeiffer WB, Rizvi SAA, et al. Hashimoto Encephalopathy as a Complication of Autoimmune Thyroiditis. *Med Princ Pract.* 2019;28(1):91-95. doi:10.1159/000494800.

62. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006 Feb;63(2):197-202. doi:10.1001/archneur.63.2.197.

63. Ogbonna SU, Ezeani IU. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jul 4;10:440. doi:10.3389/fendo.2019.00440.

64. Telwani AA, Wani ZH, Ashraf Y, Shah AA. Prevalence of thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a case control study. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(10):4527-4531. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20174590.

65. Johnson JL. Diabetes Control in Thyroid Disease. *Diabetes Spectrum.* 2006;19(3):148-153. doi:10.2337/diaspect.19.3.148.

66. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018 Dec;19(4):293-300. doi:10.1007/s11154-018-9467-y.

67. Meng S, Badrinarain J, Sibley E, Fang R, Hodin R. Thyroid hormone and the d-type cyclins interact in regulating enterocyte gene transcription. *J Gastrointest Surg.* 2001 Jan-Feb;5(1):49-55. doi:10.1016/



s1091-255x(01)80013-5.

68. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Sep;36(3):595-615. v. doi:10.1016/j.ecl.2007.04.008.
69. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol.* 2009 Jun 21;15(23):2834-8. doi:10.3748/wjg.15.2834.
70. Wright RA, Penner DB. Myxedema and upper esophageal dysmotility. *Dig Dis Sci.* 1981 Apr;26(4):376-7. doi:10.1007/BF01308384.
71. Savina LV, Semenikhina TM, Korochanskaia NV, Klitinskaia IS, Iakovenko MS. Hiatus hernia and gastroesophageal reflux disease as a manifestation of a newly revealed hypothyroidism. *Klin Med (Mosk).* 2006;84(2):71-4. (in Russian).
72. Sipponen P, Maarros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Jun;50(6):657-67. doi:10.3109/00365521.2015.1019918.
73. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2018 Jan;41(1):91-98. doi:10.1007/s40618-017-0740-9.
74. 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.
75. Checchi S, Montanaro A, Ciuoli C, et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid.* 2010 Dec;20(12):1385-9. doi:10.1089/thy.2010.0041.
76. Centanni M. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. *Endocrine.* 2013 Feb;43(1):8-9. doi:10.1007/s12020-012-9814-9.
77. Gołkowski F, Szybiński Z, Rachtan J, et al. Iodine prophylaxis--the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas. *Eur J Nutr.* 2007 Aug;46(5):251-6. doi:10.1007/s00394-007-0657-8.
78. Zbigniew S. Role of Iodine in Metabolism. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2017;10(2):123-126. doi:10.2174/1872214811666170119110618.
79. Castoro C, Le Moli R, Arpi ML, et al. Association of autoimmune thyroid diseases, chronic atrophic gastritis and gastric carcinoid: experience from a single institution. *J Endocrinol Invest.* 2016 Jul;39(7):779-84. doi:10.1007/s40618-016-0445-5.
80. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev.* 2014 Feb;35(1):106-49. doi:10.1210/er.2012-1036.
81. Kandemir EG, Yonem A, Narin Y. Gastric carcinoma and thyroid status. *J Int Med Res.* 2005 Mar-Apr;33(2):222-7. doi:10.1177/147323000503300210.
82. Venturi S, Donati FM, Venturi A, Venturi M, Grossi L, Guidi A. Role of iodine in evolution and carcinogenesis of thyroid, breast and stomach. *Adv Clin Path.* 2000 Jan;4(1):11-7.
83. Tabaeizadeh M, Haghanah V, Keshtkar A, et al. Goiter frequency is more strongly associated with gastric adenocarcinoma than urine iodine level. *J Gastric Cancer.* 2013 Jun;13(2):106-10. doi:10.5230/jgc.2013.13.2.106.
84. Venerito M, Radünz M, Reschke K, et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):686-93. doi:10.1111/apt.13097.
85. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):459-62. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.048.
86. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2646-55. doi:10.1056/NEJMra021194.
87. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;10(9):529-41. doi:10.1038/nrgastro.2013.101.
88. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jun;170(6):R241-52. doi:10.1530/EJE-14-0047.
89. Maser C, Toset A, Roman S. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. *World J Gastroenterol.* 2006 May 28;12(20):3174-9. doi:10.3748/wjg.v12.i20.3174.
90. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4180-4. doi:10.1210/jc.2007-0606.
91. Fukunaga K. Refractory gastrointestinal bleeding treated with thyroid hormone replacement. *J Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;33(2):145-7. doi:10.1097/00004836-200108000-00011.
92. Ebert EC. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Jul;44(6):402-6. doi:10.1097/MCG.0b013e3181d6bc3e.
93. Susan Earl. *Thyroid and the Gut.* 2019 Oct. Available from: <https://thefatigueclinic.com/2019/10/thyroid-and-the-gut/>.
94. Inkinen J, Sand J, Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. *Hepatogastroenterology.* 2000 Jul-Aug;47(34):919-21.
95. Liverini G, Iossa S, Barletta A. Relationship between resting metabolism and hepatic metabolism: effect of hypothyroidism and 24 hours fasting. *Horm Res.* 1992;38(3-4):154-9. doi:10.1159/000182532.
96. Comte B, Vidal H, Laville M, Riou JP. Influence of thyroid hormones on gluconeogenesis from glycerol in rat hepatocytes: a dose-response study. *Metabolism.* 1990 Mar;39(3):259-63. doi:10.1016/0026-0495(90)90044-d.
97. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi GP, et al. Hepatic conversion of amino nitrogen to urea nitrogen in hypothyroid patients and upon L-thyroxine therapy. *Metabolism.* 1993 Oct;42(10):1263-9. doi:10.1016/0026-0495(93)90123-6.
98. Chen C, Xie Z, Shen Y, Xia SF. The Roles of Thyroid and Thyroid Hormone in Pancreas: Physiology and Pathology. *Int J Endocrinol.* 2018 Jun 14;2018:2861034. doi:10.1155/2018/2861034.
99. Han C, He X, Xia X, et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 13;10(8):e0135233. doi:10.1371/journal.pone.0135233.
100. Sarosiek K, Gandhi AV, Saxena S, et al. Hypothyroidism in Pancreatic Cancer: Role of Exogenous Thyroid Hormone in Tumor Invasion-Preliminary Observations. *J Thyroid Res.* 2016;2016:2454989. doi:10.1155/2016/2454989.
101. Volta U, Ravaglia G, Granito A, et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion.* 2001;64(1):61-5. doi:10.1159/000048840.
102. Gulter S, Yakaryilmaz F, Ozkurt Z, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population. *World J Gastroenterol.* 2007 Mar 14;13(10):1599-601. doi:10.3748/wjg.v13.i10.1599.
103. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol.* 2009 Jun 21;15(23):2834-8. doi:10.3748/wjg.15.2834.
104. Valera MJM, Smok SG, Poniachik TJ, et al. Primary biliary cirrhosis: a thirteen years experience. *Rev Med Chil.* 2006 Apr;134(4):469-74. doi:10.4067/s0034-98872006000400010. (in Spanish).
105. Santoro D, Vadalà C, Siligato R, Buemi M, Benvenega S. Auto-

*immune Thyroiditis and Glomerulopathies. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Jun 2;8:119. doi:10.3389/fendo.2017.00119.*

106. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Mar;18(1):131-144. doi:10.1007/s11154-016-9395-7.

107. Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol.* 2006 Feb;154(2):197-212. doi:10.1530/eje.1.02093.

108. Tanrıverdi E, Argüder E, Hasanoğlu HC, Aydın C, Karalezli A, Çakır B. Interstitial Lung Diseases Coexisting with Autoimmune Thyroid Diseases. *Solunum.* 2013;15(2):88-93. doi:10.5152/solunum.2013.016. (in Turkish).

109. Schlenker EH. Effects of hypothyroidism on the respiratory system and control of breathing: Human studies and animal models. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012 Apr 30;181(2):123-31. doi:10.1016/j.resp.2012.02.007.

110. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects

of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3466-74. doi:10.1210/jc.2011-1329.

111. Sadek SH, Khalifa WA, Azoz AM. Pulmonary consequences of hypothyroidism. *Ann Thorac Med.* 2017 Jul-Sep;12(3):204-208. doi:10.4103/atm.ATM\_364\_16.

112. Radzikowska E, Wiatr E, Remiszewski P, et al. Organizing pneumonia--analysis of 18 own cases. *Pneumonol Alergol Pol.* 2004;72(3-4):99-104. (in Polish).

113. Guo L, Chen B, Zhang L, Deng Y, Li H, Shi QD. Hashimoto's thyroiditis-induced cryptogenic organizing pneumonia: A case report. *Exp Ther Med.* 2019 Dec;18(6):4609-4616. doi:10.3892/etm.2019.8143.

Отримано/Received 28.01.2021

Рецензовано/Revised 22.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

#### Information about authors

Victor Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of surgery 1 with urology and minimally invasive surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; contact phone: +38 (067) 370-80-02.

Aleksandr Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of General Surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: shydlovskyow@tdmu.edu.ua; contact phone: +38 (067) 370-80-04.

Viktoriya Kravtsiv, PhD, Cardiologist of the highest category of the Municipal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Medical and Diagnostic Cardiology Center", Kulparkivska str., 35, Lviv, 79041, Ukraine; e-mail: viktoriakravtsiv@gmail.com

**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.

V.O. Shidlovskiy<sup>1</sup>, O.V. Shidlovskiy<sup>1</sup>, V.V. Kravtsiv<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

<sup>2</sup> Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Clinical Cardiological Center, Lviv, Ukraine

### The effect of autoimmune thyroiditis on the organs and systems of the body (a literature review)

**Abstract. Background.** In recent years, scientific reports on the effects of autoimmune thyroiditis on the body have been published. They concern separate organs and systems that does not allow receiving the general picture of pathological reactions of the body to autoimmune aggression. The review analyzes the literature sources about the pathological significance of autoimmune thyroiditis for the body as a whole. **Sources of information.** The sources of information were reports in domestic and, mainly, foreign periodicals on general medicine, pathophysiology, immunology, and endocrinology. **Synthesis of evidence.** The effect of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism on the function of body systems is considered from the standpoint of the interaction of both autoimmune thyroiditis on organs and systems and body systems on the thyroid gland, in particular on the development of its autoimmune pathology. In general, autoimmune thyroiditis and its consequence — hypothyroidism affect all organs and systems

of the body without exception by reducing the level of metabolic processes and the accumulation of glucosaminoglycans, mainly glucuronic acid in the tissues of the body. As a result, interstitial edema develops, mainly in muscle tissue, including the muscular layer of the hollow organs of the digestive tract. The clinical symptoms of such lesions depend on the disease severity and the depth of metabolic disorders and have significant individual differences. They concern to all the systems and organs of the body. The effects on the cardiovascular and reproductive systems, musculoskeletal system, gastrointestinal tract are the most significant for health. **Conclusions.** The mentioned data expand knowledge and create a holistic view of autoimmune thyroiditis not as a local autoimmune disease of the thyroid gland but as a local manifestation of general autoimmune disease of the body.

**Keywords:** autoimmune thyroiditis; cardiovascular system; fertility; autoimmune diseases; review