

## ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЦЕЛІАКІЯ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ\*

Хижняк О. О.<sup>1,2</sup>, Ніколаєв Р. С.<sup>1</sup>, Манська К. Г.<sup>1</sup>, Олексик О. Т.<sup>3</sup>, Плехова О. І.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

<sup>3</sup> Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака, м. Ужгород, Україна  
[oksana210562@gmail.com](mailto:oksana210562@gmail.com)

З розвитком медицини спадкові хвороби набувають все більшої питомої ваги в структурі захворюваності і поширення в популяції. Відомо, що мультифакторіальні захворювання (МФЗ) є результатом взаємодії спадкових факторів та несприятливих умов довкілля, відносна роль яких різна у кожному конкретному випадку. Етіопатогенетичну основу МФЗ становлять функціонально ослаблені варіанти певних генів (генів «схильності»), пошкоджуючий ефект яких реалізується на тлі дії несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Група МФЗ має важливі характерні відмінності: висока частота поширення у загальній популяції; значна варіабельність вікових проявів основних клінічних симптомів; більш ранній початок з деяким погіршенням клінічних проявів у низхідних поколіннях сімейних випадків; існування чітких статевих відмінностей у популяційній частоті окремих типових клінічних

форм даного захворювання. Сукупність зазначених факторів лежить в основі клінічного поліморфізму МФЗ, який, по-перше, визначається наявністю різноманітних стертих та субклінічних варіантів, що утворюють безперервний перехід від виражених форм хвороби до норми; а по-друге, заснований на множинних перехідних варіантах патології між типовими маніфестними формами захворювання [1]. Однією з таких хвороб є целиакія (Ц).

**Визначення.** Відповідно до генетичної класифікації, Ц відносять до хвороб із спадковою схильністю і вона є хронічним типовим МФЗ, при якому реалізація генетичної конституції індивіда відбувається під впливом комплексу факторів середовища з формуванням мутантного фенотипу хвороби [2]. Целиакія — хронічне полісиндромне, аутоімунне, генетично детерміноване захворювання, що характеризується стійкою непереносимістю глютену

\* Роботу виконано за власною ініціативою авторів.

Дослідження виконано на власні кошти авторів статті.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 31.01.2023.

зі структурно-функціональними змінами слизової оболонки тонкої кишки, порушенням процесів мембранного травлення та всмоктування поживних речовин у генетично схильних дітей та дорослих [3–6]. Виразка тонкого кишечника виникає при вживанні продуктів, що містять глютен. Також це захворювання може згадуватися під назвою целиакійне спру, глютенчутлива ентеропатія або нетропічне спру. Глютенчутлива целиакія ГЦ (син.: глютенно-ентеропатія, целиакія) характеризується великою різноманітністю клінічних симптомів. На відміну від харчової алергії, хвороба з'являється поступово — у міру розвитку атрофії ворсинок слизової оболонки тонкої кишки (СОТК). По-друге, кишкові симптоми, з якими в першу чергу асоціюється целиакія, можуть супроводжувати або передувати різноманітні позакишкові (системні) маніфестації. Причиною останніх є: аутоімунні порушення; селективні дефекти всмоктування заліза, кальцію, вітамінів та інших нутрієнтів; різний ступінь токсичного впливу глютену на СОТК у генетично схильних людей з HLA DQ2- або DQ8-алелями.

**Епідеміологія.** Ц займає одне з центральних місць серед хвороб порушеного всмоктування, переважно серед дітей, меншою мірою — у дорослих, що, на думку провідних гастроентерологів, пов'язано з недостатньою діагностикою цього захворювання [7]. За даними зарубіжних дослідників частота Ц у Європі становить від 1:300 до 1:99 дітей віком до 18 років, при співвідношенні явних та прихованих форм від 1:5 до 1:13 [8, 9].

Поширеність серед дорослих значно зростає за останні 50 років. Відбулося значне збільшення числа нових випадків, частково завдяки більш досконалим діагностичним інструментам і ретельному скринінгу осіб, які вважаються схильними до високого ризику захворювання [10]. У західних країнах поширеність Ц становить близько 0,6% при гістологічному підтвердженні та 1% при серологічному скринінгу населення загалом. Співвідношення жінок та чоловіків коливається від 1:3 до 1,5:1. Відомо що Ц вражає всі вікові групи, включаючи людей

похилого віку; більше 70% нових пацієнтів діагностуються у віці старше 20 років [11]. Деякі з цих дорослих, ймовірно, з дитинства страждали на невиявлену хворобу; в інших випадках маніфестація Ц відбулася вже у зрілому віці [12–14].

Як і багато інших аутоімунних захворювань, Ц характеризувалася підвищеною поширеністю у всьому світі в останні десятиліття. Rubio-Tapia A. та співавт. показали, що захворюваність Ц в США збільшилася в п'ять разів за п'ятдесят років [15]; аналогічні результати були отримані у Фінляндії, де загальна поширеність Ц збільшилася з 1,05% до 1,99% за 20 років [16]. Catassi S. та співавт. підтвердили зростання захворюваності на цю патологію за останні три десятиліття та продемонстрували, що втрата імунологічної толерантності до глютену може відбуватися і пізніше у дорослому віці [17].

Причини збільшення поширеності Ц протягом останніх 50 років остаточно не вивчені. Захворюваність збільшується у членів сім'ї першого ступеня спорідненості з Ц (10–15%) та у осіб з іншими аутоімунними захворюваннями [18]. Також доведено високий ризик Ц у осіб із цукровим діабетом 1 типу (СД1) [19] та іншими аутоімунними захворюваннями, синдромом Дауна та рядом інших супутніх захворювань. Дослідження близнюків показали значно більшу конкордантність у монозиготних близнюків, ніж у дизиготних. Монозиготні та дизиготні близнюки мали 70% та 9% кумулятивну ймовірність наявності симптоматичної або безсимптомної форми хвороби Крона відповідно протягом 5 років. Клінічно тяжкі прояви можуть виникати у післяпологовому періоді, особливо у післяпологовому періоді у 15–20% жінок із глютенною хворобою.

**Патогенез.** Механізм токсичної дії глютену на СОТК людей продовжує вивчатися. Термін «глютен» відноситься до всього комплексу білка пшениці; гліадин — одна з фракцій глютену, що містить токсичні компоненти.

Доведено асоціацію целиакії з антигенами головного комплексу гістосумісності людини (MCH II) HLA-DQ2.5 (DQA1\*05,

DQB1\*02) та HLA-DQ8 (DQA1\*03, DQB1\*0302), розташованими на 6p21 хромосомі. Гаплотип HLA-DQ2.5 виявляється у 90-95% пацієнтів, HLA-DQ8 — у решти 5-10%. Відсутність у генотипі типових для целиакії алелей унеможливорює розвиток захворювання.

У осіб, схильних до целиакії, імунні відповіді на гліадин викликають запальну реакцію СOTК. Відбувається пошкодження поверхневого епітелію, внаслідок чого розвивається атрофія ворсинок. Згідно з існуючими гіпотезами, ця відповідь забезпечується як уродженою, так і набутою імунними системами.

Вроджена імунна відповідь ентероцитів збільшує експресію інтерлейкіну (ІЛ)-15. Цей цитокін активує міжепітеліальні лімфоцити (МЕЛ). Придбану імунну відповідь забезпечують гліадин-реактивні CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити власної платівки СOTК. Вони розпізнають пептиди гліадину, пов'язані з молекулами класу II HLA DQ2 або DQ8 на антиген-клітинах. CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити експресують прозапальні цитокіни, особливо інтерферон- $\gamma$ . Перелічені цитотоксичні клітини знищують ентероцити за допомогою експресії великого комплексу тканинної гістосумісності класу I. Тканинна трансглютаміназа (тТГ), що знаходиться в ентероцитах, дезамінує пептиди гліадину та збільшує їх імуногенність. У крові з'являються антитіла до гліадину (АГА), тТГ (АтТГ) та ендомізії (АЕА) [20].

При целиакії порушена структура HLA-області на хромосомі 6. У хворих на целиакію є майже ідентичний HLA DQ2 статевий гетеродимер [21]. Люди, що мають DR17, несуть асоційовані із захворюванням DQ алелі на тій же хромосомі, що й DR17 [22, 23]. Встановлено, що Т-лімфоцити слизової оболонки тонкої кишки впізнають тільки ті пептиди гліадину, які відносяться до DQ молекул і мають властивості антигенів. У відповідь на присутність останніх значно зростає кількість гліадин-специфічних інтраепітеліальних g/l форм CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів.

Впізнавання антигену веде до підвищення продукції цитокінів. У біоптатах тонкої кишки хворих на неліковану Ц підвищена концентрація мРНК *IL-10*, а вміст

мРНК інтерферону збільшено на 2–3 порядки [24].

**Патоморфологія.** Діагностичним критерієм Ц є атрофія слизової оболонки тонкої кишки (СOTК), при якій укорочені ворсинки та значно подовжені крипти. Останні є генеративною зоною слизової оболонки кишки. Тому атрофію при Ц позначають як гіперрегенераторну. Епітелій, що вистилає ворсинки, сплющений, рясно інфільтрований інтраепітеліальними лімфоцитами. У своїй пластинці також спостерігається виражена лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Порушення абсорбції при целиакії обумовлено не лише зменшенням всмоктуючої поверхні тонкої кишки через різке укорочення ворсинок, а й заміщенням пошкоджених зрілих ентероцитів малодиференційованими.

Принциповою особливістю гіперрегенераторної атрофії при глютенівій ентеропатії є здатність до відновлення структури після виключення глютену з харчового раціону. Тривале лікування аглютеновою дієтою (АГД) призводить до відновлення нормальної будови слизової оболонки, поліпшення всмоктування та одужання більшості хворих. В інших ворсинки залишаються частково атрофованими, але епітелій стає високодиференційованим, симптоми мальабсорбції стають менш вираженими. Причину неповної реабілітації подібних хворих, які дотримуються аглютенової дієти, досі не з'ясовано.

**Стадії змін морфологічної картини.** З метою уніфікації гістологічного опису та висновків про наявність чи відсутність целиакії М. N. Marsh у 1992 р. запропоновано патоморфологічну класифікацію целиакії, що застосовується досі [25]. У класифікації описано стадії змін морфологічної картини СOTК при Ц. Також Ц класифікують за клінічними формами: типова, торпідна (рефрактерна), латентна, малосимптомна (стерта), безсимптомна, атипічна та потенційна Ц. Призначення цим хворим аглютенової дієти сприяє зменшенню клінічних симптомів, які могли б бути пояснені токсичним впливом глютену (слабкість, психоемоційні порушення, діарея та ін.), а також зниженню до нормальних величин титрів

АГА [26]. Варіабельність клінічних форм Ц може бути пояснена різним ступенем гіперчутливості до гліадину.

**Діагностика.** Діагноз целіакії — дуже відповідальний, тому що вимагає довічного дотримання АГД. Тому його можна вважати правочинним лише на підставі гістологічного дослідження СОТК. Дуоденальна біопсія повинна бути зроблена всім особам з позитивними АГА або АтТГ, а також з невідновленою причиною залізодефіцитної анемії, остеопорозу, мальабсорбції та суттєвою нез'ясованою втратою маси тіла.

Діагностичними вважаються такі серологічні (основні) методи дослідження: визначення антитіл до тканинної трансглютамінази Anti-tTG IgA (90-95%) та Anti-tTG IgG (90%), які мають найвищі рівні чутливості та специфічності. Додатковими серологічними методами діагностики вважаються визначення дезамідованих пептидів гліадину (DGP) IgA/IgG, антитіл IgA до ендомізію (ЕМА) та сумарних IgA. Важливу роль в остаточній верифікації діагнозу має генетичне обстеження, а саме HLA-генотипування, HLA клас II (DQ2 — DQ8).

Клінічні симптоми у дорослих хворих на целіакію різноманітні, і нині позакишкові прояви зустрічаються частіше, ніж класичні ознаки синдрому мальабсорбції. У 50% пацієнтів спостерігається малосимптомний перебіг захворювання. При атиповій течії в клінічній картині можуть переважати позакишкові розлади зі слабо вираженими гастроінтестинальними симптомами або без них [8].

Особливу тяжкість при діагностиці Ц становлять хворі із позакишковими проявами (bronхіальна астма, аутоімунний тиреоїдит, анемія, дерматит, остеопороз, харчова алергія, алопеція, аутоімунний гепатит) та безсимптомним перебігом захворювання. Звичайно, такі пацієнти часто спостерігаються у різних фахівців і діагноз Ц встановлюється несвоєчасно.

До основних патогенетичних механізмів розвитку позакишкових проявів Ц належать порушення процесів мембранного травлення та всмоктування нутрієнтів та системна аутоімунна реакція організму на глютен. Позакишкові клінічні прояви різ-

номанітні та зачіпають усі системи організму: гепатобіліарну систему, центральну та периферичну нервові системи, органи кровотворення, кістково-м'язовий апарат, бронхолегеневу систему, шкіру, ендокринні органи.

Захворювання може супроводжуватись порушеннями з боку **ендокринної системи**: більш ніж у половини хворих на Ц має місце патологія щитовидної залози, що проявляється аутоімунним тиреоїдитом; у жінок спостерігається порушення менструального циклу з розвитком вторинної гіпо- або аменореї — часто на фоні дефіциту маси тіла. Репродуктивні розлади, такі як безпліддя, спонтанні аборти, передчасна менопауза, хронічне невиношування вагітності у жінок та безпліддя у чоловіків можуть бути наслідком ендокринних порушень.

**Захворювання щитоподібної залози та целіакія.** Аутоімунні захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) у поєднанні з Ц є у описових дослідженнях, які проводились у 70–80-х роках ХХ століття, як у дітей, так і у дорослих [27, 28]. У деяких ранніх роботах відзначався зв'язок із гіпертиреозом [29–31], тоді як інші автори повідомляли про зв'язок Ц з гіпотиреозом [32–34]. Цікаво, що одночасне виникнення Ц у дорослих та лімфоцитарного тиреоїдиту також було відзначено і імовірно було більш ніж випадковим [35]. У пізнішому звіті [36] з певної області в Шотландії дослідження аутоантитіл до ЩЗ та визначення функції ЩЗ показали, що ризик навіть клінічно явних захворювань ЩЗ, особливо гіпотиреозу, був збільшений при Ц. Деякі вчені припустили, що це може бути генетично детерміновано через загальне виявлення гаплотипів людського лейкоцитарного антигену (HLA) у більшості пацієнтів з аутоімунним захворюванням ЩЗ та Ц у порівнянні з населенням у цілому [37–39].

У пізнішому та масштабнішому проспективному дослідженні 242 хворих на Ц були отримані аналогічні результати [40]. У цьому дослідженні гіпотиреоз був виявлений із частотою 12,9%, що у 3 рази вище, ніж у контролі (4,2%). Найбільш цікавими були результати у тих пацієнтів, які дотриму-

валися суворі АГД протягом як мінімум 1 року. У них спостерігалася нормалізація субклінічного гіпотиреозу. У 5 з 91 хворих на Ц з нормальною функцією ЩЗ виник аутоімунний тиреоїдит (АІТ). Інші автори відзначили АІТ у 13,9% із 79 пацієнтів із Ц [41] та 30,5% з 36 дорослих хворих на Ц [42] відповідно, що аналогічно більш раннім дослідженням даним щодо поширеності цієї поєднаної патології.

Зв'язок між Ц у дорослих та АІТ не є зовсім новим, зокрема, оскільки було зазначено, що гаплотипи HLA (людський лейкоцитарний антиген) В8 та DR3 зустрічаються з підвищеною частотою у дорослих та дітей з Ц, а також при АІТ. Цікаво, що антиген HLA-DR був також локалізований в інших епітеліальних залозистих структурах у дітей та дорослих з аутоімунними захворюваннями (наприклад, у слинних залозах при синдромі Шегрена) [43, 44]. Можлива і альтернативна, але не обов'язково виняткова гіпотеза, що ЩЗ має загальне ембріональне походження під час внутрішньоутробного розвитку, будучи отриманою з глоткової кишки на 17-й день. Деяким аутоімунним захворюванням також може знадобитися час для розвитку, можливо, підвищена проникність кишечника може призвести до потрапляння надлишкової кількості антигену в кровотік та перехресної реакції з іншими тканинами, включаючи ЩЗ.

Зв'язок між цими двома захворюваннями може мати важливе клінічне значення. Відносно висока поширеність аутоімунних захворювань ЩЗ, особливо гіпотиреозу, у людей як дитячого, так і похилого віку іноді може утруднити клінічне розпізнавання Ц. Наприклад, тяжкість діареї або втрата ваги можуть бути більш обмеженими при зниженні циркулюючих гормонів ЩЗ, що призводить до збільшення часу кишкового транзиту або затримки рідини при мікседемі.

У низці недавніх досліджень вивчалася роль серологічного скринінгу Ц у пацієнтів з АІТ. У дослідженні, проведеному у Фінляндії за участю 83 пацієнтів [45], було визначено 3 безсимптомні випадки та 1 пацієнт з раніше діагностованою Ц

із загальною частотою 4,8%. В італійському дослідженні 152 пацієнтів було виявлено 5 нових випадків з використанням антитіл до ендомізію та підтвердження біопсії ДПК [46]. Аналогічні результати були отримані пізніше іншими дослідниками як у дітей, так і у дорослих з Ц [47–52]. Набагато менше інформації доступно про гіпертиреоз Грейвса. У 115 пацієнтів із гіпертиреозом Грейвса [53] антитіла до гліадину і тканинної трансглютамінази використовували для скринінгу Ц. Було виявлено 5 пацієнтів, хоча у 2 вже було відомо про целиакію. Усі 5 хворих (тобто 4,5%) не мали клінічних симптомів захворювання. На підставі цих досліджень автори припустили, що пацієнти з гіпотиреозом чи гіпертиреозом мають пройти серологічний скринінг на Ц.

Як і у дорослих, зв'язок між Ц та АІТ був виявлений і у дітей, за даними різних авторів від 2% до 7,8%, що втричі вище, ніж у загальній популяції [54, 65]. Дослідження, проведене серед дітей з Ц, які проживають на Сардинії, показало, що поширеність АІТ становить 10,5%, що у 4 рази вище, ніж у загальній популяції [65]. Подальші дослідження, що оцінюють поширеність АІТ у пацієнтів із Ц, показали, що у відсотковому відношенні від 2,4% до 40,4% пацієнтів у групі мали високий титр антитіл до тканинної трансглютамінази [55–57].

Для пояснення цієї асоціації було запропоновано дві гіпотези: по-перше, Ц та АІТ мають один або кілька загальних генів; по-друге, тривале введення глютену пацієнтам з Ц, які не дотримуються аглютенної дієти, може призвести до втрати цілісності кишкового бар'єру з подальшою зміною системної імунної відповіді, що може сприяти виникненню інших аутоімунних захворювань [58]. Незважаючи на це інші дослідження показали, що тривалість впливу глютену при Ц не корелює з ризиком розвитку подальших аутоімунних захворювань, і, паралельно, припинення прийому глютену не захищає від аутоімунних захворювань [59, 60]. Ці результати в будь-якому випадку суперечливі, тому що інші автори припускають, що суворе дотримання аглютенної дієти пов'язане зі зниженням ризику розвитку АІТ, а антитиреоїдні антитіла



зникають на АГД [61]. Нарешті, АГД надає позитивний вплив на інші супутні аутоімунні захворювання, хоча і не здатна зупинити прогресування аутоімунного процесу, що вже почався [62].

Так само сучасні міжнародні рекомендації рекомендують проводити скринінг на Ц у дітей із вже діагностованим АІТ. Рекомендується вести точний сімейний та особистий анамнез дітей, які страждають на АІТ, а також уважно вивчати типові та атипові клініко-лабораторні ознаки Ц, обов'язково при постановці діагнозу та кожні 2–3 роки при негативному результаті [63].

Таким чином, аналіз доступних літературних джерел за останні 40 років дозволяють дійти до наступних **висновків**:

- Дослідження асоціації аутоімунного ураження щитоподібної залози і целиакії були спочатку проведені на когорті дітей молодшого віку, меншою мірою — підлітків, та довели генетичну асоціацію цих двох захворювань, а також високу частоту зустрічальності АІТ у хворих на целиакію. Подальші дослідження серед дорослих пацієнтів підтверджують зв'язок між АІТ та целиакією.
- В окремих роботах доведено зниження рівня антитіл до ТПО на тлі аглютенної дієти у пацієнтів із атипичним перебігом целиакії.
- Згідно з Європейськими рекомендаціями гастроентерологів, скринінг на целиакію необхідно проводити всім дітям з АІТ, незалежно від функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи (еутиреоз, гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, субклінічний гіпертиреоз). Деякі зарубіжні авто-

ри рекомендують проведення такого скринінгу і у дорослих пацієнтів та обґрунтовують його доцільність.

- Скринінгове обстеження на целиакію хворих з аутоімунним ураженням щитоподібної залози, а саме при наявності гіпотиреозу та при високих титрах антитиреоїдних антитіл, та подальше відповідне призначення аглютенної дієти може бути перспективним напрямком щодо підвищення ефективності замісної терапії левотироксином при наявності гіпотиреозу (у тому числі й резистентності до терапії) та вивчення генетичної складової у патогенезі цієї коморбідної патології.

Цей аналіз став підґрунтям для проведення власного дослідження, метою якого стало визначення частоти Ц за даними серологічного скринінгового обстеження у дітей з АІТ. Пошукове клінічне дослідження проводилося відповідно до вимог діючого законодавства України та у відповідності до етичних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини.

**Об'єкт та методи:** Обстежено 65 дітей з АІТ віком 7–17 років (57 дівчаток, 8 хлопчиків). Досліджували рівень ТТГ, вТ4, антитіл до тиреопероксидази (Anti-TPO), антитіл до тиреоглобуліну (Anti-TG), антитіла імуноглобуліну G до гліадину (Anti-GI IgG), антитіла до тканинної трансглутамінази (Anti-TGT IgG), ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ. Діагноз АІТ ставили, якщо Anti-TPO > 35 МО/мл або Anti-TG > 20 МО/мл. Діагноз Ц був поставлений відповідно до рекомендацій Європейського товариства з вивчення целиакії (ESsCD) (2019) [7].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед дітей із АІТ у 32,3% (n = 21) було діагностовано гіпотиреоз, ці пацієнти отримували замісну терапію левотироксином і на момент включення в дослідження перебували в стані медикаментозного еутиреозу. Середній вік ( $10,5 \pm 1,6$  років) на момент встановлення гіпотиреозу був значно нижчим у пацієнтів із вищим рівнем Anti-TPO ( $432,2 \pm 23,8$  МО/мл) і Anti-TG

( $86,6 \pm 12,5$  МО/мл). Ц виявлено у 10,8% (n = 7, усі дівчата) пацієнтів, які були з уже попередньо діагностованим гіпотиреозом та отримували замісну терапію протягом не менш ніж один рік. Звертає на себе увагу, що всі діти з сполученою патологією були в препубертатному віці. Після призначення АГД протягом 6 місяців дітям з позитивним рівнем Anti-TGT IgG спостеріга-

лося статистично значуще зниження рівня Anti-TPO у 3 пацієнтів ( $280,4 \pm 18,2$  МО/мл,

$p = 0.03$ ) та зниження дози левотироксину в середньому на 30%.

## ВИСНОВКИ

- Целиакию було діагностовано у 10,3% дітей з АІТ.
- Сполучення целиакиї та аутоімунного тиреоїдиту спостерігалось виключно у дівчат препубертатного віку з високим титром антитиреоїдних антитіл та гіпотиреозом.

Дані проведеного дослідження свідчать про достатньо високу частоту Ц, яку було виявлено при скринінгу, як додаткового обстеження дітей із АІТ і високим титром антитиреоїдних антитіл. Для уточнення впливу АГД на перебіг АІТ необхідно продовжити спостереження в динамі-

ці. Отримані нами попередні результати не заперечують дані інших дослідників, а саме те, що частота Ц була вищою у дітей з АІТ (6,2%) порівняно з дорослими пацієнтами (2,7%) [64]. Дані літератури чітко демонструють сильну кореляцію між Ц та АІТ і необхідність поглибленого обстеження дітей з Ц з метою ранньої діагностики аутоімунного ураження ЩЗ, ретельного збору анамнезу, у тому числі сімейного, клінічного обстеження, визначення рівня ТТГ, вТ4 та антитиреоїдних антитіл, а також ультразвукове дослідження ЩЗ [65].

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Oreshko LS. Istoricheskie i klinicheskie aspekty celiakii: monografija, SPb.: Sankt-Peterburgskaja gos. med. akad. im. I.I. Mechnikova, 2011: 108 p.
- Barton SH, Murray JA. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37(2): 411-428. doi: 10.1016/j.gtc.2008.02.001.
- Sollid LM. *Annu Rev Immunol* 2000;18: 53-81. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.53.
- Kagnoff MF. HLA genes in coeliac disease. In: Coeliac disease Auricchio SGL, Maiuri L, Troncone R (eds.), *Naples*, 2000: 5-14.
- Di Sabatino A, Corazza GR. *Lancet* 2009;373(9673): 1480-1493. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60254-3.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1): 136-160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- Global'nye prakticheskie rekomendacii Vsemirnoj Gastroenterologicheskoy Organizacii. Celiakija, available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/celiac-disease-russian-2016.pdf>
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7(5): 583-613. doi: 10.1177/2050640619844125.
- Roberts SE, Morrison-Rees S, Thapar N, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(2): 109-128. doi: 10.1111/apt.16337.
- Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, et al. *Am J Gastroenterol* 2012;107: 1538-1544. doi: 10.1038/ajg.2012.219.
- Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, et al. *Gastroenterology* 2010;139: 763-769. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.041
- Cook HB, Burt MJ, Collett JA, et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15: 1032-1036. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02290.x.
- Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26: 1217-1225. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. *Ann Med* 2010;42: 587-595. doi: 10.3109/07853890.2010.505931.
- Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. *Gastroenterology* 2009;137: 88-93. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.059.
- Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. *BMC Gastroenterol* 2009;9: 49. doi: 10.1186/1471-230X-9-49.
- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. *Ann Med* 2010;42: 530-538. doi: 10.3109/07853890.2010.514285.
- Emilsson L, Wijmenga C, Murray JA, Ludvigsson JF. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13: 1271-1277. doi: 10.1016/j.cgh.2015.01.026.
- Serena G, Camhi S, Sturgeon C, et al. *Nutrients* 2015; 7(9): 7143-7162. doi: 10.3390/nu7095329.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. *Gastroenterology* 2005;128: S38-46. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.028.
- Greco L, Romino R, Coto I, et al. *Gut* 2002;50: 624-628. doi: 10.1136/gut.50.5.624.
- Salvati VM, MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, et al. *Gut* 2002;50: 186-190. doi: 10.1136/gut.50.2.186.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. *Nat Med* 1997;3: 797-801.
- Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3): 695-699. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05471.x.
- Marsh MN. *Gastroenterology* 1992;102: 330-354.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. *Am J Gastroenterol* 2011;106(3): 508-514. doi: 10.1038/ajg.2010.487

27. Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. *Br Med J* 1978;1: 537-539.
28. Midhagen G, Järnerot G, Kraaz W. *Scand J Gastroenterol* 1988;23: 1000-1004. doi: 10.3109/00365528809090160.
29. Wall AJ, Levinson JD, Refetoff S. *Am J Gastroenterol* 1973;60: 387-393.
30. Chambers TL. *Arch Dis Child* 1975;50: 162-164.
31. Green PA, Wollaeger EE. *Gastroenterology* 1960;38: 399-418.
32. Kelley ML, Stewart JM. *Am J Dig Dis* 1964;9: 79-86.
33. Siurala M, Varis K, Lamberg BA. *Acta Med Scand* 1968;184: 53-64.
34. Robinson TJ. *Postgrad Med J* 1977;53: 95-96.
35. Kuitunen P, Mäenpää J, Krohn K, Visakorpi JK. *Scand J Gastroenterol* 1971;6: 336-341.
36. Troutman ME, Efrusy ME, Bennett GD, et al. *J Clin Gastroenterol* 1981;3: 281-285.
37. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. *Gut* 1994;35: 844-846.
38. Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, et al. *Lancet* 1972;2: 162-164.
39. Farid NR, Bear JC. *Endocr Rev* 1981;2: 50-86.
40. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, et al. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 751-757. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03617.x.
41. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, et al. *Dig Dis Sci* 2001;46: 2631-2635. doi: 10.1023/a:1012754824553.
42. Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, et al. *J Psychosom Res* 2002;53: 789-793. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00328-8.
43. Fox RI, Bumol T, Fantozzi R, et al. *Arthritis Rheum* 1986;29: 1105-1111. doi: 10.1002/art.1780290908.
44. Arnaud-Battandier F, Cerf-Bensussan N, Amsellem R, Schmitz J. *Gastroenterology* 1986;91: 1206-1212. doi:10.1016/s0016-5085(86)80018-x.
45. Collin P, Salmi J, Hällström O, et al. *Eur J Endocrinol* 1994;130: 137-140. doi: 10.1530/eje.0.1300137.
46. Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10: 927-931. doi: 10.1097/00042737-199811000-00005.
47. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. *Horm Res* 1999;51: 124-127. doi: 10.1159/000023344.
48. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, et al. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31: 283-287.
49. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, et al. *Dig Dis Sci* 2000;45: 403-406. doi: 10.1023/a:1005441400107.
50. Volta U, Ravaglia G, Granito A, et al. *Digestion* 2001;64: 61-65. doi: 10.1159/000048840.
51. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, et al. *J Pediatr* 2001;139: 738-740. doi: 10.1067/mpd.2001.118189.
52. Meloni GF, Tomasi PA, Bertocelli A, et al. *J Endocrinol Invest* 2001;24: 298-302. doi: 10.1007/BF03343864.
53. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62: 303-306. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02214.x.
54. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. *J Pediatr* 2009;155: 51-55. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.013.
55. Ventura A, Neri E, Ughi C, et al. *J Pediatr* 2003;137: 263-265. doi: 10.1067/mpd.2000.107160.
56. da Silva Kotze LM, Nishihara RM, da Rosa Utiyama SR, et al. *J Clin Gastroenterol* 2006;40: 33-36. doi: 10.1097/01.mcg.0000190756.63799.0f.
57. Kalyouncu D, Urganci N. *Int J Endocrinol*. 2015;2015: 276575. doi: 10.1155/2015/276575.
58. Fasano A. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22: 674-679. doi: 10.1097/01.mog.0000245543.72537.9e.
59. Sategna-Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, et al. *Gut* 2001;49: 502-505. doi: 10.1136/gut.49.4.502.
60. Viljama M, Kaukinen K, Huhtala H, et al. *Scand J Gastroenterol* 2005;40: 437-443. doi: 10.1080/00365520510012181.
61. Toscano V, Conti FG, Anastasi E, et al. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 1742-1748. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02187.x.
62. Guariso G, Conte S, Presotto F, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26: 1409-1417. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03526.x.
63. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54: 136-160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
64. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, et al. *J Pediatr* 2001;139: 738-740. doi: 10.1067/mpd.2001.118189.
65. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, et al. *Thyroid* 2016;26: 880-890. doi: 10.1089/thy.2016.0108.



## ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЦЕЛІАКІЯ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хижняк О. О.<sup>1,2</sup>, Ніколаєв Р. С.<sup>1</sup>, Манська К. Г.<sup>1</sup>, Олексик О. Т.<sup>3</sup>, Плехова О. І.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

<sup>3</sup> Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака, м. Ужгород, Україна  
oksana210562@gmail.com

Хронічне аутоімунне захворювання щитовидної залози (ЩЗ) або тиреоїдит Хашимото (АІТ) є одним із основних аутоімунних захворювань ЩЗ у дитячому віці. Характеризується продукцією анти-тиреоїдних антитіл, інфільтрацією аутореактивних В- та Т-лімфоцитів у паренхіму ЩЗ та, як наслідок, змінами функції ЩЗ (еутиреоз або субклінічний гіпотиреоз при АІТ з можливою еволюцією у бік маніфестного гіпотиреозу). Целіакія (Ц) - це системне аутоімунне захворювання, викликане вживанням в їжу глютену у генетично схильних суб'єктів, його поширеність становить близько 1% у західних країнах. Проявляється патогномонічною ентеропатією, різноманітністю клінічних проявів, позитивним титром специфічних антитіл, наявністю типових гаплотипів HLA DQ2/DQ8. Ц може бути варіантом коморбідної патології при різних аутоімунних ендокринопатіях, таких як АІТ, цукровий діабет 1 типу, хвороба Аддісона, поліендокринні синдроми. У статті проаналізовано дані літератури за останні 40 років про зв'язок між тиреопатіями та глютенною хворобою як у дорослому, так і дитячому віці, а також представлені власні дані про частоту Ц у дітей з АІТ.

Ключові слова: целіакія, глютен, аутоімунний тиреоїдит, щитоподібна залоза.

## TYROPATHIES AND CELIAC DISEASE: REVIEW OF LITERATURE AND OWN DATA

O. O. Khyzhnyak<sup>1,2</sup>, R. S. Nikolaiev<sup>1</sup>, K. G. Manska<sup>1</sup>, O. T. Oleksyk<sup>3</sup>, O. I. Plekhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,  
Kharkiv, Ukraine;

<sup>2</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;

<sup>3</sup> Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andrii Novak, Uzhgorod, Ukraine  
oksana210562@gmail.com

Chronic autoimmune thyroid disease (CATH) or Hashimoto's thyroiditis is one of the main autoimmune thyroid diseases in childhood. It is characterized by the production of antithyroid antibodies, infiltration of autoreactive B- and T-lymphocytes into the thyroid parenchyma and, as a result, changes in the function of the thyroid gland (euthyroidism or subclinical hypothyroidism in CATH with possible evolution towards overt hypothyroidism). Celiac disease (C) is a systemic autoimmune disease caused by gluten ingestion in genetically predisposed individuals with a prevalence of about 1% in Western countries. It is manifested by pathognomonic enteropathy, a variety of clinical manifestations, a positive titer of specific antibodies, the presence of typical HLA DQ2/DQ8 haplotypes. C may be a variant of comorbid pathology in various autoimmune endocrinopathies, such as CATH, type 1 diabetes mellitus, Addison's disease, and polyendocrine syndromes. The article analyzes literature data for the last 40 years on the relationship between thyroid disorders and celiac disease in both adults and children, and also presents our own data on the frequency of C in children with CATH.

Key words: celiac disease, gluten, autoimmune thyroiditis, thyroid gland.