

## АНАЛІЗ ЧАСТОТИ І ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ У СПОЛУЧЕННІ ІЗ ЦЕЛІАКІЄЮ\*

Хижняк О. О.<sup>1,2</sup>, Микитюк М. Р.<sup>1</sup>, Олексик О. Т.<sup>2,4</sup>, Ніколаєв Р. С.<sup>1</sup>,  
Опаленик С. М.<sup>2,4</sup>, Личук С. О.<sup>3</sup>, Дербак М. А.<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> ТОВ «Закарпатська Ендоклініка», м. Ужгород, Україна;

<sup>3</sup> «Smolnytsky Clinic», м. Кам'янець-Подільський, Україна;

<sup>4</sup> ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна  
[oksana210562@gmail.com](mailto:oksana210562@gmail.com)

Глютен-чутлива целіакія (глютенічна ентеропатія, целіакія), імуноопосередкована ентеропатія, спровокована глютеніном, є відносно поширеним захворюванням, яке вражає приблизно 1% населення світу і може розвинути протягом життя [1, 2]. Захворюваність на целіакію стрімко зростає протягом останніх чотирьох десятиліть у всьому світі [3]. Целіакія характеризується великою різноманітністю клінічних симптомів. Підступність патології пояснюється наявністю клінічних симптомів, які не мають зв'язку у часі з вживанням хлібних виробів і розвиваються поступово по мірі прогресування атрофії ворсинок слизової оболонки тонкої кишки [4]. Крім цього, кишковим симптомам захворювання можуть передувати або супроводжувати

їх різноманітні позакишкові (системні) стани, причиною яких можуть виступати автоімунні порушення, селективні дефекти всмоктування заліза, кальцію, вітамінів та інших нутрієнтів, різний ступінь токсичного впливу глютену на слизову оболонку тонкої кишки у генетично схильних людей з HLA DQ2- або DQ8-алелями [5]. За атипового перебігу целіакії в клінічній симптоматиці захворювання можуть домінувати симптоми такої позакишкової патології, як бронхіальна астма, анемія, дерматит, остеопороз, харчова алергія, алопеція, аутоімунний гепатит тощо [6].

Целіакія в популяції пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) зустрічається майже в 10 разів частіше, ніж в здоровій [7]. Аутоімунні захворювання щитоподібної

\* Роботу виконано в рамках НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Удосконалення діагностики та лікування пацієнтів із мультифакторіальною патологією — аутоімунним ураженням щитоподібної залози та целіакією» (№ держреєстрації 0124U000623).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

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

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 23.02.2025.



залози (ЩЗ) у поєднанні з целіакією були описані ще у 70-80-х роках ХХ століття як у дітей, так і у дорослих [8, 9].

Метою даного дослідження було визначити частоту і особливості клінічного пере-

бігу автоімунного тиреоїдиту у сполученні із автоімунною патологією тонкого кишківника (целіакія, непереносимість глютену без целіакії).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ «ППЕП НАМНУ»), на базі приватних клінік ТОВ «Закарпатська Ендоклініка» (м. Ужгород) і «Smolnytsky Clinic» (м. Кам'янець-Подільський) відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Дизайн дослідження, інформацію для хворого і форму інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуто і ухвалено Комісією з питань

етики ДУ «ППЕП НАМНУ». Критерії включення і виключення пацієнтів в дослідження представлені у таблиці 1.

Діагноз АІТ встановлювали згідно критеріїв NICE консенсусу 2018 року зі змінами 2023 року [10, 11]. Діагноз целіакія встановлювали згідно рекомендаціям Європейського консенсусу по вивченню целіакії і інших глютен-залежних захворювань [12].

Кров для гормонального та біохімічного досліджень отримували із ліктьової вени натщесерце після 8-годинного голодування.

Таблиця 1

### Критерії включення і виключення пацієнтів в дослідженні

Група	Критерії включення
Основна група	Стать: жін./чол. Вік: 5–60 років. Верифікований АІТ тривалістю від 1 року. Рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО): > 3 SD від верхньої межі норми або $\geq 600$ МО/мл. Тиреоїдний статус: еутиреоз, гіпотиреоз, гіпертиреоз.
Група порівняння 1	Стать: жін./чол. Вік: 12 міс. — 60 років. Верифікований цукровий діабет (ЦД) 1 типу тривалістю $\geq 1$ міс.
Група порівняння 2	Стать: жін./чол. Вік: 12 міс. — 60 років. Верифікований ЦД 1 типу тривалістю $\geq 1$ міс і АІТ. Рівень АТ-ТПО: > 3 SD від верхньої межі норми. Тиреоїдний статус: еутиреоз, гіпотиреоз, гіпертиреоз.
Для всіх груп	Наявність хронічної діареї, болю в животі, проявів гастроєзофагеального рефлюксу, гіпотрофії або втрати маси тіла, рецидивуючих афт ротової порожнини, блювання, симптомів синдрому подразненого кишківника, закрепів, проносів, неалкогольного стеатогепатиту, безпліддя (чоловіки, жінки), олігоменореї, вторинної аменореї (жінки), затримки статевого дозрівання (чоловіки, жінки), аутизму, епілепсії, мігрені, депресії, атаксії, периферичної полінейропатії, м'язової слабкості, атаксії, тетанії, низького зросту, гіпоплазії емалі.
Для всіх груп	<b>Критерії виключення</b>
	Вік старше 60 років; наявність підтвердженої патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ): хвороба Крона, виразкова хвороба шлунка та/або 12-п кишки, вірусний (або перенесений в анамнезі) гепатит А, В, С, жовчно-кам'яна хвороба, хронічний панкреатит з ексекреторною недостатністю, неспецифічний виразковий коліт, автоімунний гепатит, цироз печінки, лямбліоз, гелмінтози; онкологічні захворювання; хронічна хвороба нирок в стадії декомпенсації; психічні розлади; прийом антидепресантів; акромегалія; гіперпролактинемія; гострі ураження міокарду; тромбоемболія легеневої артерії в анамнезі; інсульти; вагітність, лактація; замісна гормональна терапія глюкокортикоїдами.

Визначення рівня гормонів проводили імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі StatFax 2100 (AwarenessTechnology, США). Для визначення концентрації тиреотропного гормону гіпофіза (мкОд/мл), рівнів вільного тироксину (нг/дл), вільного трийотироніну (пг/мл), АТ-ТПО (МО/мл), пролактину (нг/мл), кортизолу (мкг/дл), паратгормону (пг/мл) використовували комерційні набори реактивів фірми DRG Diagnostics GmbH (Німеччина).

Для верифікації целиакії імунофлюороферментним методом на аналізаторі «ELIA Phadia» визначали антитіла IgA до тканинної трансглутамінази (АТ-tTG IgA) (Од/мл), антитіла IgG до тканинної трансглутамінази (АТ-ttTG IgG) (Од/мл), антитіла IgA до гліадину (деамінізовані пептиди) (АТ-G IgA) (Од/мл), антитіла IgG до гліадину (деамінізовані пептиди) (АТ-G IgG) (Од/мл) та вміст сироваткового імуноглобу-

ліну А (IgA) (г/л) імунотурбідиметричним методом.

Оцінку об'єму і структури ЩЗ проводили на ультразвуковому комплексі LOGIQ P9 з використанням лінійного датчика 7,5 МГц. Об'єм часток ЩЗ визначали за J. Brunn [13].

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено методом варіаційної статистики за програмним комплексом «SPSS 19.0 statistical software» (IBM Corp., Armonk, США). Порівняльний аналіз відмінностей зустрічальності клінічних ознак проводили шляхом побудови таблиць спряженості ознак за критерієм «хі-квадрат» ( $\chi^2$ ) з поправкою Йейтса. Вираховували також відсоткове співвідношення випадків зустрічальності або відсутності ознак в порівнюваних вибірках пацієнтів. Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості  $P < 0,05$  [14].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення частоти поєднання АІТ і целиакії, у тому числі і непереносимості глютену без целиакії, було обстежено 173 пацієнта з верифікованим АІТ. Встановлено, що у майже 80% пацієнтів захворювання супроводжувалось ендокринною та/або соматичною патологією.

Аналіз статевого складу досліджуваної вибірки, представлений в таблиці 2, показав домінування жінок — відношення чол./жін. становило 1:4, яке зберігалось в усіх вікових групах. Виявлені статеві відмінності підтверджують більшу схильність жінок до розвитку АІТ ( $\chi^2 = 15,47$ ;  $P < 0,0001$ ). Звертає на себе увагу, що в молодшій віковій групі (5–20 років) таке співвідношення також зберігається.

Аналіз структури скарг на момент обстеження показав, що виразність таких загальних скарг, як втома (42,8%), слабкість (32,4%) і частий головний біль (15,0%), сприяла «маскуванню» клінічної картини захворювання, що було однією з причин його пізньої діагностики. Скарги з боку ШКТ (закрепи або діарея, метеоризм, біль або важкість після прийому їжі та інші) відмічали 22,6% пацієнтів у віці старше 20 років. Що стосується дітей та підлітків, то в цій віковій групі переважали скарги на збільшення розмірів ЩЗ, часті гострі вірусні респіраторні захворювання, зниження концентрації уваги і фізичної активності, поганий апетит та набір маси тіла. Аналіз статевих особливостей не виявив значущих

Таблиця 2

Розподіл хворих за віком та статтю

Група хворих	Вік (роки)	Чоловіча стать		Жіноча стать	
		n	%	n	%
1	5–20	5	17,9	23	82,1
2	21–45	16	21,1	60	79,0
3	> 46	14	20,2	55	79,7
Всього		35	20,2	138	79,8

**Частота тиреоїдної патології у хворих на аутоімунний тиреоїдит  
різних вікових груп**

Діагноз (шифр МКХ10)	Вікова група (роки)						Всього	
	5–20 (n = 28)		21–45 (n = 76)		> 46 (n = 69)		n = 173	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Субклінічний гіпотиреоз (E02)	4	3,0	3	2,2	1	0,7	8	5,9
Гіпотиреоз (E03)	10	7,4	28	20,7	21	15,6	59	43,7
Атрофія щитоподібної залози (E03.4)	–	–	2	1,5	6	4,4	8	5,9
Нетоксичний дифузний зоб (E04.0)	5	3,7	8	5,9	14	10,4	27	20,0
Вузловий зоб (E04.1-E04.2)	–	–	19	14,1	18	13,3	37	27,4
Хронічний тиреоїдит з транзиторним тиреотоксикозом (E06.2)	3	2,2	7	5,2	3	2,2	13	9,6

відмінностей в частоті загальних і специфічних скарг між чоловіками і жінками ( $\chi^2 = 2,56$ ;  $P < 0,1$ ).

Результати аналізу частоти тиреоїдної патології у обстежуваного загалом в залежності від вікової групи представлено в таблиці 3. Якщо провести аналіз частоти тиреоїдної патології безпосередньо в залежності від кількості хворих у кожній віковій групі, то звертає на себе увагу те, що вже в 1 віковій групі частота гіпотиреозу (в т.ч. субклінічного) становила 50,0% і була значуще вищою порівняно з більш старшими віковими групами: 43,4 та 40,6% відповідно ( $\chi^2 = 5,32$ ;  $P < 0,02$ ).

У масштабнішому проспективному дослідженні за участю 242 хворих на целиакію частота гіпотиреозу становила 12,9% і була втричі вища, ніж в групі порівняння (4,2%) [15].

Частота транзиторного тиреотоксикозу при маніфестації АІТ з віком зменшувалася і була найвищою в 1 віковій групі (11,1%) ( $\chi^2 = 4,34$ ;  $P < 0,05$ ). У хворих 2 і 3 вікових груп частота транзиторного тиреотоксикозу становила 9,2 і 4,3% відповідно. Шведське епідеміологічне дослідження за участю 14021 пацієнта з целиакією довело її зв'язок з гіпотиреозом, тиреоїдитом та тиреотоксикозом [16]. Показано, що у 13,9–30,5% хворих на целиакію розвивається АІТ [17]. Мета-аналіз 27 досліджень показав, що частота верифікованої за біопсією целиа-

кії становить 6,2% у дітей і 2,7% у дорослих, які страждають на аутоімунні захворювання ШЗ [18].

На наступному етапі дослідження проводили аналіз частоти іншої ендокринної патології у хворих на АІТ в різних вікових групах, результати якого представлено в таблиці 4.

У 17,9% хворих 1 вікової групи АІТ було вперше діагностовано разом з ЦД 1 типу, тобто ця група пацієнтів молодого віку є найбільш схильна щодо розвитку полігландулярної аутоімунної патології і потребує ретельного і динамічного спостереження та своєчасного адекватного лікування. В мета-аналізах показано, що целиакія є більш поширеною за ЦД 1 типу (5,1–6,0%) [19–21]. Своєчасна діагностика целиакії у хворого на ЦД 1 типу є важливою через її потенційний вплив на довгостроковий прогноз ЦД 1 типу [22].

Синдром гіперпролактинемії у сполученні з гіпотиреозом без наявності пролактинсекретуючої аденоми гіпофіза було виявлено у 6 жінок молодого віку (до 45 років) та 1 у хворої старшої вікової групи. Вважаємо, що гіперпролактинемія у цих хворих є наслідком декомпенсованого первинного гіпотиреозу, про що свідчить нормалізація рівня пролактину на тлі замісної терапії левотироксином після досягнення еутиреозу без застосування агоністу дофаміну. В поодиноких випадках було діагностовано

Таблиця 4

**Частота іншої ендокринної патології у хворих  
на автоімунний тиреоїдит різних вікових груп**

Діагноз (шифр МКХ10)	Вікова група (роки)						Всього	
	5–20 (n = 28)		21–45 (n = 76)		> 46 (n = 69)		n = 173	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гіперпролактинемія (E22.2)	2	7,1	4	5,3	1	1,4	7	4,0
Автоімунна полігландулярна недостатність (E31.0)	–		2	2,6	–		2	1,1
Цукровий діабет 1 типу (E10)	5	17,9	5	6,6	3	4,3	13	7,5
Цукровий діабет 2 типу, інсулінопотребуючий (E11)	–		–		9	13,0	9	5,2
Первинна адренкортикальна недостатність (E27.1)	–		2	2,6	–		2	1,1
Гіперандрогенія (E28.1)	–		5	6,6	3	4,3	8	4,6
Порушення функції парацитоподібних залоз	–		2	2,6	–		2	1,1

Таблиця 5

**Частота позитивного титру антитіл при проведенні скринінгу  
на непереносимість глютену у хворих на автоімунний тиреоїдит  
різних вікових груп**

Антитіло	Вікова група (роки)						Всього	
	5–20 (n = 28)		21–45 (n = 76)		> 46 (n = 69)		n = 173	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AT-tTG IgA	1	0,6	2	1,6	2	1,6	5	2,9
AT-tTG IgG	4	2,3	8	4,6	4	4,6	16	9,3
AT-G IgA	–		2	1,6	–		2	1,6
AT-G IgG	5	2,9	21	12,1	16	9,3	42	24,3

автоімунну полігландулярну недостатність, первинну адренкортикальну недостатність та інші порушення функції парацитоподібних залоз (1,1%). Що стосується супутньої соматичної патології, то у 3,5% пацієнтів було діагностовано залізодефіцитну анемію, у 0,6% — алопецію, у 1,1% — вітіліго. Захворювання ШКТ (хронічний атрофічний гастрит, хронічний панкреатит, хронічні захворювання жовчного міхура, неінфекційний хронічний ентероколіт) було діагностовано у 9,8% хворих старшого віку.

Далі проводили скринінг на непереносимість глютену та діагностику целиакії. Встановлено, що 32,4% (n = 56) обстежених усіх вікових груп мали високий титр AT-tTG або AT-G (табл. 5).

Між тим, якщо врахувати вікову складову досліджуваних, то в 1 віковій групі

у 14,3% дітей та підлітків виявлено позитивний титр AT-tTG IgG та у 17,9% — AT-G IgG; в 2 віковій групі — у 10,5 та 27,6% відповідно; в 3 віковій групі — у 5,8 та 23,2% відповідно. Що стосується рівня AT-tTG IgA та AT-G IgA, частота позитивних титрів загалом була тільки у 2,9% хворих (n = 5).

Як і раніше, целиакія залишається «статистичним айсбергом» [23]. Поширеність цього захворювання становить 1–2% від загальної чисельності населення у Північній і Південній Америках, на Близькому Сході, у Північній Африці та в країнах Азії [24]. У західних країнах поширеність целиакії становить близько 0,6% при гістологічному підтвердженні та 1% при серологічному скринінгу населення [25]. Відомо, що целиакія вражає всі вікові групи, включаючи людей похилого віку; більше 70% но-

вих пацієнтів діагностуються у віці старше 20 років [26]. Деякі з цих дорослих, ймовірно, з дитинства страждали на цю хворобу; в інших випадках її маніфестація відбулася вже у зрілому віці [27–29]. Незважаючи на високу кількість недиагностованих випадків, результати недавніх досліджень демонструють напрочуд різке збільшення поширеності целиакії за останні десятиліття, особливо високе в Північній Америці та Європі. Зростання частоти целиакії не можна пояснити виключно генетичними змінами у популяціях, скоріше за все це пов'язано із негативними змінами факторів навколишнього середовища [30]. У декількох дослідженнях розглядалися фактори, потенційно пов'язані з підвищеною захворюваністю на целиакію, а саме, час введення глютену, його кількість в раціоні і вплив грудного вигодовування [31]. Целиакію вважають спадковою хворобою, на що вказують сильна родинна кластеризація і висока конкордантність у монозиготних близнюків 50–80% [32, 33].

Як відомо, саме специфічні IgG виробляються у відповідь на вплив певного антигену і починають синтезуватися при первинному контакті з інфекційним агентом або чужорідною речовиною, але пізніше, ніж антитіла класу IgM та IgA. Кількість IgG поступово збільшується протягом декількох тижнів після початку впливу патогенного агента і потім знижується до рівня, який в нормі протягом багатьох років зберігається в крові. Повторний вплив антигену викликає швидке вироблення великої кількості IgG, що перешкоджає новому інфікуванню.

Встановлено лінійний позитивний сильний кореляційний зв'язок між рівнями АТ-G IgG і АТ-ТПО ( $r = 0,83$ ;  $P < 0,01$ ). Тобто, за високих рівнів АТ-ТПО збільшується різниця імунної відповіді на патологічний вплив глютену. Виявлено також тенденцію до слабого позитивного лінійного кореляційного зв'язку між рівнями АТ-tTG IgA і АТ-ТПО ( $r = 0,44$ ;  $P < 0,07$ ), що потребує подальшого аналізу із введенням додаткових даних. Індивідуальний аналіз дозволив встановити, що одночасно позитивний титр IgG і IgA АТ-tTG та АТ-G був тільки

у 2,3% хворих, що за наявності виразної активності антитиреоїдного імунітету, гіпотиреозу середнього ступеня тяжкості, а також стертих гастроінтестинальних симптомів та інших неспецифічних клінічних ознак дозволяє з високим ступенем вірогідності встановити діагноз «Целиакія», шифр МКХ10-K90. В інших випадках, за наявності у хворого позитивного титру АТ IgG, можна діагностувати непереносимість глютену без целиакії — синдром, якому притаманні кишкові та позакишкові розлади, пов'язані з вживанням в їжу продуктів, що містять пшеничний білок глютен, за відсутності типової целиакії чи алергії на пшеницю, який рідше асоціюється з аутоімунітетом, ніж целиакія, хоча при ньому спостерігається висока поширеність саме АІТ [34].

Асоціативний зв'язок між АІТ і целиакією пояснюють спорідненістю генів і порушенням цілісності кишкового бар'єру у пацієнтів з целиакією. В той же час доведено, що тривалість впливу глютену при целиакії не корелює з ризиком розвитку аутоімунних захворювань, а призначення безглютенової дієти не знижує ризик їх розвитку [35, 36].

Інші автори припускають, що суворе дотримання безглютенової дієти пов'язане зі зниженням титру АТ-ТПО і ризику розвитку АІТ [37]. Нарешті, безглютенова дієта надає позитивний вплив на інші супутні аутоімунні захворювання, хоча і не здатна зупинити прогресування аутоімунного процесу, що вже почався [38, 39].

Таким чином, нами було проаналізовано частоту і особливості клінічного перебігу АІТ у сполученні з такою аутоімунною патологією тонкого кишківника, як целиакія і непереносимість глютену без целиакії. Дане дослідження спрямоване на актуалізацію проблеми своєчасної діагностики глютен-чутливих захворювань тонкого кишківника у хворих на АІТ. За результатами дослідження запропоновані диференційовані підходи до скринінгу целиакії і непереносимості глютену без целиакії у пацієнтів з АІТ і аутоімунною полігландулярною ендокринною патологією у сполученні з іншими аутоімунними неендокринними захворюваннями.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що 32,4% хворих на аутоімунний тиреоїдит усіх вікових груп мають високий титр антитіл до тканинної трансглутамінази і/або гліадину.
2. При скринінговому обстеженні в групі хворих на аутоімунний тиреоїдит віком до 20 років позитивний титр антитіл до тканинної трансглутамінази виявлено у 14,3%, антитіл до гліадину IgG у 17,9%, в групі хворих 21–45 років — у 10,5 та 27,6% відповідно; в групі хворих 46–60 років — у 5,8 та 23,2% відповідно.
3. Одночасно позитивний титр антитіл IgG та IgA до тканинної трансглутамінази і гліадину спостерігається у 2,3% хворих, що за наявності виразної активності антитиреоїдного імунітету, гіпотиреозу середнього ступеня тяжкості, стертих гастроінтестинальних симптомів та інших неспецифічних позакишкових клінічних ознак дозволяє з високим ступенем вірогідності встановити діагноз «Целиакія». У інших випадках, за наявності тільки підвищеного титру антитіл IgG до гліадину, діагностують «Непереносимість глютену без целиакії».
4. Враховуючи низьку частоту (2,89%) високого титру антитіл до тканинної трансглутамінази та гліадину класу IgA, застосування їх в якості діагностичних критеріїв при скринінговому обстеженні пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом не є доцільним.
5. За наявності поєднаної полігландулярної аутоімунної ендокринної патології у сполученні з іншими аутоімунними неендокринними захворюваннями проводити діагностику целиакії необхідно з використанням антитіл до тканинної трансглутамінази та гліадину як класу IgA, так і IgG.
6. Встановлений лінійний позитивний сильний кореляційний зв'язок, близький до функціонального, між рівнями антитіл IgG до гліадину і тиреоїдної пероксидази доводить, що за високих титрів АТ-ТПО у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом збільшується виразність імунної відповіді на патологічний вплив глютену.

ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)

1. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(6): 823-836. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
2. Lebowitz B, Sanders DS, Green PH. *Lancet* 2018; 391(10115): 70-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
3. Dyrka K, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. *Endokrynol Pol* 2024;75(5): 461-472. <https://doi.org/10.5603/ep.100701>
4. Escudero-Hernández C. *Elsevier* 2021: 133-164. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2020.09.007>
5. Iversen R, Sollid LM. *Annu Rev Pathol* 2023;18: 47-70. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634>
6. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. *Gastroenterology* 2021;160(1): 63-75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
7. Sharma BR, Joshi AS, Varthakavi P, et al. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20(1): 97-100. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.172241>
8. Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. *Br Med J* 1978; 1(6112): 537-539. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6112.537>
9. Midhagen G, Järnerot G, Kraaz W. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(8): 1000-1004. <https://doi.org/10.3109/00365528809090160>
10. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5): 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
11. Thyroid disease: assessment and management. NICE guideline [NG145], available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>
12. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. *United European Gastroenterol J* 2019;7(5): 583-613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
13. Brunn J, Block U, Ruf G, et al. *Dtsch Med Wschr* 1981; 106(41): 1338-1340. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1070506>
14. Lakyn GF. *Byometryja: ucheb. posobyje dlja byol. spec. vuzov. 4-e yzd.*, Moskva, 1990: 352 p.
15. Minelli R, Gaiani F, Kayali S, et al. *Acta Biomed* 2018; 89(9): 11-16. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7872>
16. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 3915-3921. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0798>
17. Kalyouncu D, Urganci N. *Int J Endocrinol* 2015: 276575. <https://doi.org/10.1155/2015/276575>
18. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, et al. *Thyroid* 2016;26: 880-890. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0108>
19. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. *Pediatrics* 2015;136: e170-e176. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2883>

20. Albatineh A, Dehvan F, Shariari H. *Clin Diabetol* 2021; 10: 447-461. <https://doi.org/10.5603/DK.2021.0055>
21. Elfstrom P, Sundstrom J, Ludvigsson JF. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40: 1123-1132. <https://doi.org/10.1111/apt.12973>
22. Tsouka A, Mahmud FH, Marcon MA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(3): 297-302. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000789>
23. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, et al. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5): 818-824. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.60>
24. Makharia GK, Chauhan A, Singh P, Ahuja V. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56 Suppl 1:S3-S17. <https://doi.org/10.1111/apt.16787>
25. Besser HA, Khosla C. *Trends Pharmacol Sci* 2023;44(12): 949-962. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.09.006>
26. Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, et al. *Gastroenterology* 2010;139(3): 763-769. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.041>
27. Cook HB, Burt MJ, Collett JA, et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(9): 1032-1036. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02290.x>
28. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9): 1217-1225. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x>
29. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. *Ann Med* 2010;42(8): 587-595. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.505931>
30. Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. *World J Gastroenterol* 2022;28(4): 449-463. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i4.449>
31. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. *Lancet* 2022; 399(10344): 2413-2426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2)
32. Nistico L, Fagnani C, Coto I, et al. *Gut* 2006;55(6): 803-808. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.083964>
33. Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, et al. *Gut* 2016;65(11): 1793-1798. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311713>
34. Khosla C. *ACS Chem Biol* 2017;12(6): 1455-1459. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b01155>
35. Toscano V, Conti FG, Anastasi E, et al. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7): 1742-1748. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02187.x>
36. Guariso G, Conte S, Presotto F, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(10): 1409-1417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03526.x>
37. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1): 136-160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
38. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3): 469-476. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.002>
39. Hyzhnjak O, Nikolajev R, Mans'ka K, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2023;80(1): 73-81. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.09>

## АНАЛІЗ ЧАСТОТИ І ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ У СПОЛУЧЕННІ ІЗ ЦЕЛІАКІЄЮ

Хижняк О. О.<sup>1,2</sup>, Микитюк М. Р.<sup>1</sup>, Олексик О. Т.<sup>2,4</sup>, Ніколаєв Р. С.<sup>1</sup>,  
Опаленик С. М.<sup>2,4</sup>, Личук С. О.<sup>3</sup>, Дербак М. А.<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> ТОВ «Закарпатська Ендоклініка», м. Ужгород, Україна;

<sup>3</sup> «Smolnytsky Clinic», м. Кам'янець-Подільський, Україна;

<sup>4</sup> ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна  
oksana210562@gmail.com

**Мета дослідження** — визначити частоту і особливості клінічного перебігу автоімунного тиреоїдиту у сполученні із автоімунною патологією тонкого кишківника (целиакія, непереносимість глютену без целиакії).

**Матеріали та методи.** Обстежено 173 пацієнти (три вікові групи: I — 5–20, II — 21–45, III — 46–60 років) з рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) у крові понад 600 мкМО/мл: n = 35 чол. / 138 жін. Статус щитоподібної залози (ЩЗ) оцінювали за рівнями тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4) та вільного трийодтироніну (вТ3). Для візуалізації ЩЗ також використовували ультразвукову діагностику. Для верифікації целиакії імунофлюороферментним методом на аналізаторі «ELIA Phadia» визначали антитіла IgA до тканинної трансглютамінази (АТ-тТG IgA) (Од/мл), антитіла IgG до тканинної трансглютамінази (АТ-тТG IgG) (Од/мл), антитіла IgA до гліадину (деамінізовані пептиди) (АТ-G IgA) (Од/мл), антитіла IgG до гліадину (деамінізовані пептиди) (АТ-G IgG) (Од/мл) та вміст сироваткового імуноглобуліну А (IgA) (г/л) імунотурбідиметричним методом. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Package for Social Sciences v.19.0 (SPSS Inc., США).

**Результати та висновки.** Встановлено, що 32,4% хворих на автоімунний тиреоїдит усіх вікових груп мають високий титр антитіл до тканинної трансглютамінази і/або гліадину. При скринінговому обстеженні в групі хворих на АІТ віком до 20 років позитивний титр АТ-тТG IgG виявлено у 14,3%, АТ-G IgG у 17,9%, в групі хворих 21–45 років — у 10,5 та 27,6% відповідно; в групі хворих 46–60 років —

у 5,8 та 23,2% відповідно. Одночасно позитивний титр IgG та IgA AT-ttTG і AT-G спостерігається у 2,3% хворих, що за наявності виразної активності антитиреоїдного імунітету, гіпотиреозу середнього ступеня тяжкості, стертих гастроінтестинальних симптомів та інших неспецифічних позакишкових клінічних ознак дозволяє з високим ступенем вірогідності встановити діагноз «Целиакія». У інших випадках, за наявності тільки підвищеного титру AT-G IgG, діагностують «Непереносимість глютену без целиакії». Враховуючи низьку частоту (2,89%) високого титру AT-ttTG та AT-G класу IgA, застосування їх в якості діагностичних критеріїв при скринінговому обстеженні пацієнтів з АІТ не є доцільним. За наявності поєднаної полігландулярної автоімунної ендокринної патології у сполученні з іншими автоімунними неендокринними захворюваннями проводити діагностику целиакії необхідно з використанням AT-ttTG та AT-G як класу IgA, так і IgG. Встановлений лінійний позитивний сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,83$ ,  $p = 0,01$ ) між рівнями AT-G IgG і AT-ТПО доводить, що за високих титрів AT-ТПО у пацієнтів з АІТ збільшується виразність імунної відповіді на патологічний вплив глютену.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, целиакія, автоімунна патологія тонкого кишківника, полігландулярний синдром, непереносимість глютену без целиакії, гіпотиреоз.

## ANALYSIS OF THE FREQUENCY AND FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN COMBINATION WITH CELIAC DISEASE

O. O. Khyzhnyak<sup>1,2</sup>, M. R. Mykytyuk<sup>1</sup>, O. T. Oleksyk<sup>2,4</sup>, R. S. Nikolaiev<sup>1</sup>,  
S. M. Opalenyk<sup>2,4</sup>, S. O. Lychuk<sup>3</sup>, M. A. Derbak<sup>4</sup>

<sup>1</sup> SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,  
Kharkiv, Ukraine;

<sup>2</sup> «Zakarpatska Endoclinica», Uzhhorod, Ukraine;

<sup>3</sup> «Smolnytsky Clinic», Kamianets-Podilskyi, Ukraine;

<sup>4</sup> Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine  
oksana210562@gmail.com

**The aim** of the study was to determine the frequency and features of the clinical course of autoimmune thyroiditis (AIT) in combination with autoimmune pathology of the small intestine (coeliac disease, gluten intolerance without celiac disease).

**Materials and methods.** 173 patients (three age groups: I — 5–20, II — 21–45, III — 46–60 years) with an antithyroid peroxidase (anti-TPO) antibody level in the blood over 600  $\mu$ IU/mL were examined: n = 35 men / 138 women. Thyroid status was assessed by the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) and free triiodothyronine (fT3). Ultrasound diagnostics was also used to visualize the thyroid gland (TH). To verify celiac disease, anti-tissue transglutaminase IgA antibody (anti-tTG IgA) (U/mL), anti-tissue transglutaminase IgG antibody (anti-tTG IgG) (U/mL), anti-gliadin (deaminated peptides) IgA antibody (anti-G IgA) (U/mL), anti-gliadin IgG antibody (anti-G IgG) (U/mL) and serum immunoglobulin A (IgA) levels (g/L) were determined using the immunoturbidimetric method on the «ELIA Phadia» analyzer. Statistical processing of the results was performed using the Package for Social Sciences v.19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**Results and conclusions.** It was found that 32.4% of patients with AIT of all age groups have a high titer of anti-tTG and/or anti-G. During screening examination in the group of patients with AIT under 20 years of age, a positive titer of anti-tTG IgG was detected in 14.3%, anti-G IgG in 17.9%, in the group of patients aged 21–45 years — in 10.5 and 27.6%, respectively; in the group of patients aged 46–60 years — in 5.8 and 23.2%, respectively. Simultaneously positive titer of IgG and IgA anti-tTG and anti-G is observed in 2.3% of patients, which, in the presence of pronounced activity of antithyroid immunity, moderate hypothyroidism, erased gastrointestinal symptoms and other nonspecific extraintestinal clinical signs, allows establishing the diagnosis of «Celiac disease» with a high degree of probability. In other cases, if only an elevated titer of anti-G IgG is present, «Gluten intolerance without celiac disease» is diagnosed. Given the low frequency (2.89%) of high titers of anti-tTG and anti-G IgA, their use as diagnostic criteria in screening patients with AIT is not advisable. In the presence of combined polyglandular autoimmune endocrine pathology in combination with other autoimmune non-endocrine diseases, it is necessary to diagnose celiac disease using anti-tTG and anti-G of both IgA and IgG classes. The established linear positive strong correlation ( $r = 0,83$ ,  $p = 0,01$ ) between the levels of anti-G IgG and anti-TPO proves that with high titers of anti-TPO in patients with AIT, the severity of the immune response to the pathological effect of gluten increases.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, celiac disease, autoimmune pathology of the small intestine, polyglandular syndrome, gluten intolerance without celiac disease, hypothyroidism.