

Особливості перебігу анемічного синдрому при дисфункції щитоподібної залози

For citation: *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2023;19(5):391-397. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1304

Резюме. Ця стаття створена на основі огляду літератури в базах Web of Science, PubMed та Scopus і присвячена аналізу інформації про поширеність, класифікацію, етіопатогенетичні механізми анемії, оцінці даних клінічних досліджень та метааналізів щодо перебігу анемічного синдрому при захворюваннях щитоподібної залози. Анемія та дисфункція щитоподібної залози є поширеними явищами, які часто виникають одночасно. Згідно із сучасними рекомендаціями варто оцінювати функцію щитоподібної залози при дослідженні анемії. При дисфункції щитоподібної залози найбільш поширеною є нормоцитарна анемія, а мікроцитарна та макроцитарна анемії виникають рідше. Поєднання анемії із захворюваннями щитоподібної залози є важливою проблемою для клініцистів. Тиреоїдні гормони мають прямий вплив на проліферативну здатність еритроїдного попередника, що може мати відношення до механізму еритропоетичної дисфункції при захворюваннях щитоподібної залози людини. Анемія, а особливо залізодефіцитна, у свою чергу, впливає на зниження рівня тиреоїдних гормонів на тлі послаблення тиреоїдної функції гіпофіза. Найбільш частою причиною анемії при гіпотиреозі є пригнічення кісткового мозку через дефіцит гормонів щитоподібної залози, а також недостатнє вироблення еритропоетину, що виникає через зниження потреби в O₂. Гіпертиреоз пов'язаний з підвищеною кількістю еритроцитів, тому що існує підвищена потреба тканин у кисні, а отже, збільшується секреція еритропоетину. При автоімунному захворюванні щитоподібної залози спостерігають значну поширеність дефіциту вітаміну B₁₂ і особливо перніціозної анемії. Анемія хвороби Грейвса нагадує анемію хронічного захворювання та пов'язана з активацією неспецифічного запалення. Апластична анемія, яка пов'язана з дисфункцією щитоподібної залози, зустрічається рідко. Вона виникає як побічна дія у пацієнтів з автоімунним гіпертиреозом, які приймають антитиреоїдні препарати.

Ключові слова: анемія; дисфункція щитоподібної залози; гіпотиреоз; гіпертиреоз; гемоглобін; залізо; вітамін B₁₂; тиреотропний гормон; тиреоїдні гормони

Вступ

Анемія — група клініко-гематологічних синдромів, загальною ознакою яких є зменшення загальної кількості гемоглобіну в одиниці об'єму крові, частіше при одночасному зменшенні кількості еритроцитів (або загального об'єму еритроцитів).

Визначення анемії згідно з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (2011 р.):

— гемоглобін < 13 г/дл (130 г/л) у чоловіків ≥ 15 років;

— гемоглобін < 12 г/дл (120 г/л) у невагітних жінок ≥ 15 років або підлітків віком 12–14 років;

— гемоглобін < 11,5 г/дл (115 г/л) у дітей віком 5–11 років;

— гемоглобін < 11 г/дл (110 г/л) у вагітних або дітей віком 6–59 місяців.

Анемія та дисфункція щитоподібної залози є поширеними явищами, які часто виникають одночасно. Згідно із сучасними рекомендаціями варто оцінювати функцію щитоподібної залози при дослідженні анемії, хоча доказів цього зв'язку мало [1]. При дисфункції щитоподібної залози найбільш поширеною є нормоцитарна анемія, а мікроцитарна та макроцитарна анемії виникають рідше [2].



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, 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: Урбанович Аліна Мечиславівна, доктор медичних наук, завідувач кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: alinaur@dr.com; тел. +380 (32) 276 46 73

For correspondence: Alina Urbanovych, MD, PhD, Professor, Head of the department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; contact phone +380 (32) 276 46 73

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

На сьогодні є велика кількість наукових публікацій, присвячених вивченню анемії, пов'язаних із дисфункцією щитоподібної залози. Однак доступні дослідження часто повідомляють про суперечливі результати. А також існує невелика кількість когортних досліджень. І анемія, і захворювання щитоподібної залози через їх значну поширеність та тісний взаємозв'язок є серйозними клінічними проблемами, які часто зустрічаються у щоденній практичній діяльності лікарів [3]. Тому цей огляд присвячений аналізу наукових даних про поширеність, класифікацію, етіопатогенетичні механізми анемії, оцінці даних клінічних досліджень та метааналізів щодо перебігу анемічного синдрому при захворюваннях щитоподібної залози.

Епідеміологія

Анемії, пов'язані із захворюваннями щитоподібної залози, є поширеними розладами, і вони характеризуються збільшенням поширеності як анемії, так і дефіциту заліза [4]. Анемія поширена в усіх популяціях у всьому світі і часто спричинена дефіцитом заліза. У розвинених країнах поширеність залізодефіцитної анемії становить від 2 до 5 % серед дорослих чоловіків і жінок у постменопаузі та близько 10 % у жінок дітородного віку [5]. Згідно з дослідженням під назвою «Глобальний тягар хвороб», залізодефіцитна анемія є п'ятим розладом за поширеністю [6].

Близько 30 % загальної чисельності населення світу страждає на анемію, а половина з них, близько 600 млн осіб, мають дефіцит заліза. Анемія відповідальна за близько 841 000 смертей на рік у всьому світі. Африка і частина Азії несуть 71 % глобального тягара щодо смертності, при цьому в Північній Америці лише 1,4 % загальної захворюваності і смертності пов'язано з дефіцитом заліза. Анемія, як правило, частіше зустрічається у жінок, особливо в репродуктивний період (у віці 17–49 років). Більше ніж 12 % жінок у цьому віці страждають на анемію, тоді як серед чоловіків це число менше ніж 2 %.

Анемія хронічного захворювання вважається другою найбільш поширеною причиною анемії після дефіциту заліза. Це найбільш поширений тип анемії, який зустрічається серед госпіталізованих пацієнтів.

Таласемії (успадковані анемії, пов'язані з аномальною структурою гемоглобіну) є найбільш поширеними у світі генетичними розладами, які впливають на майже 200 млн людей. Гемоглобінопатії особливо поширені в районах, де малярія є ендемічним захворюванням.

Класичний тип дефіциту B_{12} — перніціозна анемія, за епідеміологічною оцінкою, зустрічається у 0,1 % загальної чисельності населення і у 1,9 % з числа осіб, старших від 60 років. За даними літератури відомо, що поширеність перніціозної анемії є вищою в Північній Європі, зокрема в скандинавських країнах.

У Європі та Північній Америці щорічна захворюваність на апластичну анемію становить 2 на 1 млн осіб, а в Азії — від 4 до 7 на 1 млн. Жодна вікова група не є винятком, і хоча синдром виникає частіше у молодих дорослих, віковий розподіл уперше діагностованих пацієнтів є бімодальним, з піками від 15 до 25 років і від 60 до 65 років [7].

За даними Центра медичної статистики МОЗ України, поширеність анемії становила у 2013 році 1613,4 на 100 000 населення, у 2014 — 1515,4 на 100 000 населення, це становить 1 % у структурі захворюваності. На залізодефіцитну анемію припадало 1457,7 (90,35 %) на 100 000 населення в 2013 році та 1372,8 (90,59 %) — у 2014 році.

Класифікація

Класифікації анемії за розміром еритроцитів, вмістом гемоглобіну та особливостями росту клітин і їх руйнування вказують на можливу причину. Етіологічна класифікація допомагає в лікуванні анемії.

1. Початкова класифікація за особливостями росту клітин і руйнування: дефекти вироблення клітин кісткового мозку — гіпопроліферація (індекс вироблення ретикулоцитів < 2); дефекти дозрівання еритроцитів — неефективний еритропоез (індекс вироблення ретикулоцитів < 2); зниження виживаності еритроцитів — втрата крові/гемоліз (індекс вироблення ретикулоцитів > 2,5).

2. Класифікація за розміром клітин: нормоцитарна (середній об'єм клітин 80–100 фл); мікроцитарна (середній об'єм клітин < 80 фл); макроцитарна (середній об'єм клітин > 100 фл).

3. Класифікація за вмістом гемоглобіну: нормохромна (кольоровий індекс 0,8–1,05), гіпохромна (кольоровий індекс < 0,8), гіперхромна (кольоровий індекс > 1,05).

4. Класифікація за етіологією і патогенезом: залізодефіцитна анемія; анемія хронічних захворювань; B_{12} -і фолієводефіцитна анемія; гемолітичні анемії; анемія внаслідок гострої крововтрати; апластична анемія [7].

Етіопатогенез

Гормони щитоподібної залози відіграють вирішальну роль у метаболізмі та проліферації клітин крові. Тиреоїдні гормони мають прямий вплив на проліферативну здатність еритроїдного попередника, що може мати відношення до механізму еритропоетичної дисфункції при захворюваннях щитоподібної залози людини [8, 9].

Анемія при гіпотиреозі може бути результатом пригнічення кісткового мозку, зниження вироблення еритропоетину внаслідок супутніх захворювань або супутнього дефіциту заліза, вітаміну B_{12} або фолієвої кислоти. На відміну від гіпотиреозу гіпертиреоз, навпаки, пов'язаний з підвищеною кількістю еритроцитів, тому що існує підвищена потреба тканин у кисні, а отже, збільшується секреція еритропоетину. Змінений метаболізм заліза та окиснювальний стрес можуть сприяти розвитку анемії при гіпертиреозі. Ризик виникнення анемії при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози може підвищуватися за наявності супутніх автоімунних захворювань, як-от атрофічний гастрит, целіакія, автоімунний гемолітичний синдром або ревматичні захворювання. Безперечно, поєднання анемії і захворювання щитоподібної залози є важливою клінічною проблемою [3].

Слід зазначити, що наявність анемії, особливо залізодефіцитної, у свою чергу, впливає на зниження рівня тиреоїдних гормонів (більше Т3, ніж Т4), помірно змен-

шення індексу периферичної конверсії тиреоїдних гормонів на тлі послаблення тиреоїдної функції гіпофіза. Зниження концентрації тиреоїдних гормонів може бути спричинене недостатньою активністю йодидпероксидази (фермент, який забезпечує включення йоду в процеси тиреоїдного гормоногенезу) — залізовмісного ензиму. Відсутність компенсаторної активації тиреотропної функції гіпофіза у відповідь на зниження рівня гормонів Т4 і Т3 може бути зумовлена підвищеним рівнем дофаміну в структурах ЦНС у разі сидеропенії [10].

Отже, існує двосторонній зв'язок між наявністю анемії та функціональним станом щитоподібної залози.

Дефіцит заліза і залізодефіцитна анемія при захворюваннях щитоподібної залози

Сидеропенія вражає близько 20 % населення світу, а залізодефіцитна анемія є найпоширенішим видом анемії в усьому світі [11].

Для нормального метаболізму гормонів щитоподібної залози необхідні мінерали і мікроелементи, як-от йод, залізо, селен і цинк. Одночасний дефіцит цих елементів може порушити функцію щитоподібної залози. Дефіцит заліза порушує синтез гормонів щитоподібної залози шляхом зниження активності гемзалежної тиреоїдної пероксидази. Прояви залізодефіцитної анемії зменшуються, а додавання заліза підвищує ефективність добавок йоду. Комбінований дефіцит селену та йоду призводить до розвитку мікседематозного кретинізму [12].

Дослідження, проведене А.Т. Soliman та співавторами, довело, що анемія та дефіцит заліза пов'язані з дисфункцією щитоподібної залози, особливо з гіпотиреозом. У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом перебіг залізодефіцитної анемії значно поліпшується завдяки додаванню низьких доз левотироксину до заліза, яке, у свою чергу, дає більше поліпшення гематологічних параметрів, ніж призначення лише заліза. Субклінічний гіпотиреоз слід лікувати у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, коли обидва захворювання існують одночасно. Це забезпечить бажану терапевтичну відповідь на пероральне заміщення заліза та дозволить запобігти неефективності терапії залізом [13].

В іншому дослідженні брали участь 100 пацієнтів із явним гіпотиреозом, 100 пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та 200 здорових осіб із групи контролю. Було вивчено поширеність анемії, яка становила 43 % у групі з явним гіпотиреозом, 39 % — у групі з субклінічним гіпотиреозом та 26 % — у контрольній групі ($p = 0,0003$ і $p = 0,02$ відповідно щодо контролю). Автори дійшли висновку, що частота анемії при субклінічному гіпотиреозі така ж висока, як і при явному гіпотиреозі [14].

При проведенні огляду 17 підлітків і дітей (за винятком новонароджених) із клінічними ознаками, симптомами та лабораторними даними щодо гіпотиреозу в 11 пацієнтів (65 %) виявлено анемію. Середній корпускулярний об'єм (MCV) еритроцитів був або макроцитарним, або нормоцитарним. Рівень гемоглобіну не корелював із рівнем тироксину в сироватці крові. Дев'ять із цих пацієнтів мали анемію, але тяжкість анемії не корелювала із затримкою кісткового віку. Ні мікроцитарної анемії, ні перніціозної анемії, що спостерігається

у багатьох дорослих пацієнтів з гіпотиреозом, не було виявлено у цих досліджуваних дітей і підлітків з гіпотиреозом. «Неускладнена» анемія внаслідок гіпотиреозу у цих дітей та підлітків реагувала лише на замісну терапію гіпотиреозу [15].

Також є результати дослідження в неонатології. А. Franzese та співавтори спостерігали новонароджених із вродженим гіпотиреозом, діагностованим під час неонатального скринінгу. Отримані результати свідчили, що анемія часто зустрічалася у немовлят із вродженим гіпотиреозом і залежала від ступеня неонатального гіпотиреозу, а також припускалося, що гіпотиреоз під час розвитку може викликати стійкі зміни навіть після початку лікування щитоподібної залози [16].

В Індії у дослідження було включено 60 дорослих невагітних пацієнтів з первинним гіпотиреозом, які не отримували лікування, та з анемією без будь-якої очевидної причини. Були проведені аналіз профілю сироваткового заліза, вмісту вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти, антитіл до парієтальних клітин шлунка (GPCA), антитіл до тиреопероксидази (анти-ТПО), дослідження кісткового мозку та калу на приховану кров, тест Кумбса та повна гемограма із підрахунком ретикулоцитів. Не виявлено різниці між групами з гіпотиреозом щодо анемії. Вітамін В₁₂, сироваткове залізо і фолієва кислота були подібними між цими групами. Тому при анеміях невідзначеної етіології слід розглядати підозру на гіпотиреоз. Як показало дослідження, нормоцитарна нормохромна анемія була наявна у 31 пацієнта (51,6 %), потім мікроцитарна анемія у 26 пацієнтів (43,3 %). Шість пацієнтів (10 %) мали мегалобластну анемію з дефіцитом вітаміну В₁₂, включаючи 3 випадки перніціозної анемії. У двох пацієнтів спостерігався комбінований дефіцит заліза та вітаміну В₁₂ [2].

Рандомізоване дослідження, проведене N.A. Van Vliet та співавторами, включало 445 482 європейських учасників з UK Biobank (середній вік 56,77 року; 54,2 % жінок). Клінічний діагноз гіпотиреозу встановлено 21 860 (4,9 %) особам; 3431 (0,8 %) встановили клінічний діагноз гіпертиреозу. Анемія була наявна у 18 717 (4,2 %) учасників. За результатами дослідження, клінічний діагноз гіпотиреозу був пов'язаний з вищим ризиком анемії, хоча дослідники не знайшли доказів, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок із змінами функції щитоподібної залози в межах еутиреоїдного діапазону. Однак внутрішньоклітинна регуляція тиреоїдних гормонів може відігравати певну роль у розвитку анемії [17].

Метааналіз, проведений у 2018 році, показав зв'язок між функцією щитоподібної залози та анемією. За результатами дослідження, вищі шанси на анемію спостерігалися в учасників як з гіпотиреоїдною функцією, так і з гіпертиреоїдною. Крім того, зниження функції щитоподібної залози на початковому рівні продемонструвало тенденцію до підвищення ризику розвитку анемії під час подальшого спостереження [18].

Дослідження, проведене К. M'Rabet-Bensalah та співавторами, яке включало 8791 учасника (середній вік 59,4 року, 55,2 % жінок), продемонструвало, що дисфункція щитоподібної залози була присутня у 437 (5,0 %), а анемія — у 517 (5,9 %) учасників. Після ви-

ключення 121 учасника з трьома найпоширенішими причинами анемії (хронічна хвороба нирок, запалення, дефіцит заліза) анемія була підтверджена у 4,7 % учасників з еутиреозом. Порівняно з еутиреодною групою поширеність анемії була значно вищою при явному гіпертиреозі (14,6 %, $P < 0,01$), вищою з граничною значущістю при явному гіпотиреозі (7,7 %, $P = 0,05$) і не збільшувалася при субклінічній дисфункції щитоподібної залози (5,0 % при субклінічному гіпотиреозі, 3,3 % при субклінічному гіпертиреозі). Автори зазначили, що анемія, асоційована з дисфункцією щитоподібної залози, була переважно нормоцитарною (94,0 %) і рідко макроцитарною (6,0 %). Поширеність анемії була вищою при явному гіпертиреозі, але не зростала при субклінічній дисфункції щитоподібної залози [1].

Дані наступного дослідження, проведеного у Саудівській Аравії, надали інформацію, що дисфункція щитоподібної залози спостерігалася у 8,41 % досліджуваної популяції, і найпоширенішою дисфункцією щитоподібної залози є субклінічний гіпотиреоз, за яким слідував клінічний гіпертиреоз. Більшість еритроцитарних показників були вірогідно нижчими в групі гіпотиреозу (як первинного, так і субклінічного) порівняно з еутиреодною групою, стратифікованою за статтю. Отримані результати показали, що у хворих на гіпотиреоз виявлено мікроцитарну гіпохромну та нормоцитарну нормохромну анемії. Крім того, жінки з субклінічним гіпотиреозом мали значно більшу поширеність анемії, ніж чоловіки [19].

Дефіцит вітаміну B_{12} і перніціозна анемія при захворюваннях щитоподібної залози

Анемія Аддісона — Бірмера (перніціозна анемія) є автоімунним захворюванням і найпоширенішою причиною дефіциту вітаміну B_{12} [20]. При цій анемії відбувається атрофія парієтальних клітин шлунка, що призводить до недостатньої секреції як внутрішнього фактора Касла, так і соляної кислоти, що, у свою чергу, спричиняє недостатнє всмоктування вітаміну B_{12} і виникнення мегалобластної анемії. При перніціозній анемії можуть бути виявлені обидві парієтальні клітини шлунка (точніше, фермент, що запобігає виробленню кислоти, H^+/K^+ATP аза) і антитіла до внутрішнього фактора Касла. Слід додати, що оскільки перніціозна анемія — це автоімунне захворювання, то ця анемія іноді асоціюється з іншими автоімунними захворюваннями, такими як хвороби Грейвса та Хашимото, хвороба Аддісона та вітіліго [21].

Jabbar Abdul та співавтори встановили, що існує значна (приблизно 40 %) поширеність дефіциту вітаміну B_{12} у пацієнтів з гіпотиреозом. Автори відзначили це, коли порівнювали поширеність і клінічні ознаки дефіциту B_{12} у пацієнтів з гіпотиреозом і оцінювали клінічну реакцію симптомів на замісну терапію B_{12} . Отримані дані показали, що потрібно проводити скринінг рівня вітаміну B_{12} всім пацієнтам з гіпотиреозом, незалежно від статусу антитіл до щитоподібної залози [22].

Автори наступного дослідження визначали концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну B_{12} , фолієвої кислоти, гомоцистеїну та тиреотропного гормону, а також рівень

GPCA в сироватці крові у 190 пацієнтів із автоімунним захворюванням щитоподібної залози і порівнювали із відповідними рівнями у 190 здорових пацієнтів. Отримані результати продемонстрували, що у пацієнтів з автоімунним захворюванням щитоподібної залози є значний дефіцит гемоглобіну, заліза та вітаміну B_{12} , аномально високий рівень гомоцистеїну в крові та GPCA-позитивність у сироватці крові. Слід зазначити, що більшість (85,8 %) пацієнтів з автоімунним захворюванням щитоподібної залози мали еутиреоз і лише невелика частина (14,2 %) пацієнтів мали або гіпотиреоз, або гіпертиреоз [23].

Пацієнти з автоімунним захворюванням щитоподібної залози мають значну поширеність дефіциту B_{12} і особливо перніціозної анемії. Оцінку дефіциту B_{12} можна спростити, вимірявши рівень гастрину в сироватці крові натщесерце, і якщо він підвищений, направити пацієнта на гастроскопію [24].

Aktas Hanife Serife дослідив, що дефіцит вітаміну B_{12} і вітаміну D пов'язаний з автоімунним гіпотиреозом, і довів, що існує негативна кореляція між рівнями вітаміну B_{12} і вітаміну D та анти-ТПО у цих пацієнтів. Таким чином, у пацієнтів з автоімунним гіпотиреозом дефіцит вітаміну D і вітаміну B_{12} слід досліджувати під час діагностики та періодично під час подальшого спостереження [25].

Дефіцит вітаміну B_{12} (кобаламіну) при явному та субклінічному первинному гіпотиреозі вивчався у 133 пацієнтів, із яких 45 були з вираженим гіпотиреозом, 48 із субклінічним гіпотиреозом і 40 пацієнтів становили контрольну групу. Усім вимірювали рівень тиреоїдних гормонів та анти-ТПО. Було також виміряно вміст вітаміну B_{12} у сироватці крові, і якщо був дефіцит, то додатково оцінювали антитіла до внутрішнього фактора і антитіла до тканинної трансглутаминази (tTG). У результаті цього дослідження не виявилось вищої поширеності дефіциту B_{12} серед пацієнтів з гіпотиреозом, а також зв'язку з позитивним результатом ТПО. Граничні рівні B_{12} були більш поширені серед пацієнтів з гіпотиреозом [26].

Хронічна хвороба нирок і хронічна анемія

Хронічна анемія виникає в умовах хронічного захворювання, яке зазвичай супроводжується підвищенням рівня запальних цитокінів [7]. У пацієнтів із прогресуючим порушенням функції нирок вироблення еритропоєтину знижується. Відповідно, у таких пацієнтів анемія перебігає тяжче та виникає синдром низького ТЗ [3]. S. Jusufovic та співавтори досліджували вплив ниркової анемії на функцію щитоподібної залози, морфологію та автоімунітет у клінічно еутиреодних пацієнтів на хронічному гемодіалізі. Отримані наукові дані доводять, що при анемії ниркового походження є необхідність періодичного скринінгу у таких пацієнтів функції щитоподібної залози, морфології та титру тиреоїдних антитіл [27]. Дослідження пацієнтів з автоімунним захворюванням щитоподібної залози виявило підвищену частоту хронічної анемії. Вона в основному зумовлена наявністю супутніх автоімунних захворювань шлунково-кишкового тракту [28].

Зокрема, спостереження за трансфузійно-залежними пацієнтами із хронічною гемолітичною анемією довело, що належна корекція рівня гемоглобіну та інтенсивна хелатограма можуть запобігти погіршенню функції щитоподібної залози та повернути її дисфункцію у деяких випадках [13].

Анемія хвороби Грейвса (ХГ)

Анемії, пов'язані з ХГ, включають перніціозну анемію, залізодефіцитну анемію при целіакії та автоімунну гемолітичну анемію.

Дослідники аналізували гематологічні показники, функцію щитоподібної залози та запальні параметри під час появи та після успішного лікування гіпертиреозу у 87 пацієнтів з ХГ. Виявлено, що 33 % мали анемію. При ХГ анемія є поширеною, нагадує анемію хронічного захворювання та пов'язана з маркерами запалення. Вона швидко коригується з поверненням до еутиреїдного стану після лікування [29].

S.G. Kandinata та співавтори описали клінічний випадок ХГ, що проявляється як автоімунна гемолітична анемія (АІГА). Ця анемія є найрідкіснішою формою анемії, пов'язаної з ХГ. Це гетерогенний розлад, що характеризується руйнуванням еритроцитів через антитіла. АІГА класифікується на основі типу автоантитіл або основного захворювання. «Тепла» АІГА становить 48–70 % у пацієнтів з АІНА. Серед «тепліх» автоантитіл переважають IgG, які справляють максимальну активність на еритроцити при температурі 37 °C, викликаючи позасудинний гемоліз через рецептори FcγRIII або C3b на макрофагах. Ці автоантитіла незмінно поліклональні та мають недоліки під час Т-клітинної регуляції гуморальної імунної системи. Отже, автори зазначили, що важливо завжди визначати етіологію АІГА через оцінку функції щитоподібної залози. Незалежно від точної основної патофізіології, ХГ з АІГА зазвичай добре реагує на анти tireoїдну терапію та стероїди [30].

Також порівнювали концентрації гепсидину в сироватці крові та інші параметри, пов'язані з гомеостазом заліза, у пацієнтів з гіпертиреозом під час діагностики ХГ та під час ремісії. За результатами дослідження було встановлено, що гепсидин і феритин значно знижуються під час переходу від гіпертиреїдного стану до еутиреозу у пацієнтів із ХГ. Під час спостереження зміни відбуваються одночасно з коливаннями гомеостазу заліза. При переході від гіпертиреїдного стану до еутиреозу поліпшення гематологічного статусу відбувалося за рахунок підвищення MCV (середній об'єм еритроцита) і MCH (середній вміст гемоглобіну в еритроциті) [31].

Апластичні анемії при захворюваннях щитоподібної залози

Апластичні анемії — гетерогенна група захворювань системи крові, головною ознакою яких є зменшення продукції клітин кісткового мозку, найчастіше всіх трьох ростків кровотворення (еритроцито-, гранулоцито- та тромбоцитопоезу) за відсутності ознак гемобластозу. Серед етіологічних чинників виділяють: екзогенні (радіаційні, хімічні (бензол, медикаменти)),

токсико-алергічні, інфекційні, автоімунні реакції [32]. Варто зазначити, що в половині випадків причина виникнення апластичних анемії залишається невідомою.

K.U. Blaser та співавтори представили випадок 62-річної пацієнтки з тиреоїдитом Хашимото, ускладнений еозинофільним фасциїтом і апластичною анемією [33]. У іншому дослідженні було продемонстровано, що пацієнти з гіпертиреозом, які приймають анти tireoїдні препарати, можуть мати небезпечні для життя побічні ефекти, як-от агранулоцитоз і апластична анемія [34]. Апластична анемія, пов'язана з лікуванням анти tireoїдними препаратами, зустрічається рідше, ніж агранулоцитоз. Прогноз у пацієнтів з таким типом анемії, індукованим анти tireoїдними препаратами, загалом хороший, але може бути не таким сприятливим, як у випадку ізольованого агранулоцитозу. Таким чином, у пацієнтів з дисфункцією щитоподібної залози апластична анемія зустрічається рідко. Її слід диференціювати з тяжкими гематологічними розладами, зокрема, у пацієнтів з автоімунним гіпертиреозом, які лікуються анти tireoїдними препаратами.

Висновки

Отже, як видно з результатів клінічних досліджень та метааналізів, анемія і дисфункція щитоподібної залози є поширеними та пов'язаними станами. Більшість дослідників спостерігали нормоцитарну анемію у пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози, а мікроцитарну та макроцитарну — рідше.

Дефіцит заліза і залізодефіцитна анемія частіше спостерігаються при гіпотиреозі, як субклінічному, так і явному. Крім того, жінки з субклінічним гіпотиреозом мають значно більшу поширеність анемії, ніж чоловіки. Дефіцит вітаміну B₁₂ і перніціозна анемія зазвичай виникають при автоімунному захворюванні щитоподібної залози. Таким чином, скринінг на вітамін B₁₂ рекомендується при первинному діагнозі автоімунного захворювання щитоподібної залози, а потім періодично. У пацієнтів з автоімунним гіпотиреозом також слід досліджувати дефіцит вітаміну D та взаємозв'язок між рівнями вітаміну B₁₂ та вітаміну D і анти-ТПО.

Анемія ХГ є поширеною та нагадує анемію хронічного захворювання. Вона пов'язана з маркерами запалення. Гепсидин і феритин значно знижуються під час переходу від гіпертиреїдного стану до еутиреозу у пацієнтів із ХГ. Під час таких змін відбувається коливання гомеостазу заліза. При переході від гіпертиреїдного стану до еутиреозу поліпшення гематологічного статусу відбувається за рахунок підвищення MCV і MCH. При нирковій анемії необхідно періодично проводити скринінг функції щитоподібної залози, а також дослідження морфології та титру тиреоїдних антитіл. Оскільки ця анемія виникає при хронічних захворюваннях, то необхідно контролювати рівень запальних цитокінів, який може підвищуватися.

Апластична анемія зустрічається рідко у пацієнтів з дисфункцією щитоподібної залози. Однак вона може виникнути при автоімунному гіпертиреозі, внаслідок лікування анти tireoїдними препаратами, як побічна дія цих препаратів.

Таким чином, ми бачимо значний вплив анемії на функцію щитоподібної залози. Тому ендокринологи, гематологи та педіатри повинні проводити первинну профілактику та скринінг цих анемії відповідно до їх поширеності. Адекватна корекція анемії, раціональне харчування, рання діагностика та своєчасне лікування дисфункцій щитоподібної залози можуть суттєво поліпшити стан цих пацієнтів.

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

Інформація про внесок кожного автора. Урбанович А.М. — концепція та дизайн огляду, написання тексту; Грицьків М.В. — збирання і аналіз матеріалів, написання тексту.

References

1. M'Rabet-Bensalah K, Aubert CE, Coslovsky M, et al. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Apr;84(4):627-31. doi: 10.1111/cen.12994.
2. Das C, Sahana PK, Sengupta N, Giri D, Roy M, Mukhopadhyay P. Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care center in Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Dec;16(Suppl 2):S361-3. doi: 10.4103/2230-8210.104093.
3. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchata M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med*. 2017 May 31;127(5):352-360. doi: 10.20452/pamw.3985.
4. Refaat B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the childbearing age: A cross-sectional study. *Biomed J*. 2015 Jul-Aug;38(4):307-16. doi: 10.4103/2319-4170.151032.
5. Taylor S, Rampton D. Treatment of iron deficiency anemia: practical considerations. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(6):452-60. doi: 10.20452/pamw.2888.
6. Marton I, Agócs S, Babik B. Az anaemiák epidemiológiája [Epidemiology of anemia]. *Orv Hetil*. 2020 Sep;161(37):1569-1573. Hungarian. doi: 10.1556/650.2020.31916.
7. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Wagdy M, Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed*. 2017 Apr 28;88(1):119-127. doi: 10.23750/abm.v88i1.6048.
8. Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B, et al. Effect of thyroid dysfunctions on blood cell count and red blood cell indice. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2013;3(2):73-7.
9. Golde DW, Bersch N, Chopra IJ, Cline MJ. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro. *Br J Haematol*. 1977 Oct;37(2):173-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.1977.tb06833.x.
10. Floriani C, Feller M, Aubert CE, et al. Thyroid Dysfunction and Anemia: A Prospective Cohort Study and a Systematic Review. *Thyroid*. 2018 May;28(5):575-582. doi: 10.1089/thy.2017.0480.
11. Duntas LH, Papanastasiou L, Mantzou E, Koutras DA. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(6):356-60. doi: 10.1055/s-0029-1212126.
12. Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*. 2002 Oct;12(10):867-78. doi: 10.1089/105072502761016494.
13. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Wagdy M, Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed*. 2017 Apr 28;88(1):119-127. doi: 10.23750/abm.v88i1.6048.
14. Erdogan M, Kösenli A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J*. 2012;59(3):213-20. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0096.
15. Chu JY, Monteleone JA, Peden VH, Graviss ER, Vernava AM. Anemia in children and adolescents with hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981 Nov;20(11):696-9. doi: 10.1177/000992288102001102.
16. Franzese A, Salerno M, Argenziano A, Buongiovanni C, Limauro R, Tenore A. Anemia in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Endocrinol Invest*. 1996 Oct;19(9):613-9. doi: 10.1007/BF03349027.
17. van Vliet NA, Kamphuis AEP, den Elzen WJP, et al. Thyroid Function and Risk of Anemia: A Multivariable-Adjusted and Mendelian Randomization Analysis in the UK Biobank. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18;107(2):e643-e652. doi: 10.1210/clinem/dgab674.
18. Wopereis DM, Du Puy RS, van Heemst D, et al; Thyroid Studies Collaboration. The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct 1;103(10):3658-3667. doi: 10.1210/jc.2018-00481.
19. Alqahtani SAM. Association between Thyroid Function and Erythrocyte Indices in General Population from the Asir Region of Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Current Topics in Nutritional Research*. 2022 Feb;20(1):200-206. doi: 10.37290/ctnr2641-452X.20:200-206.
20. Lacka K, Maciejewski A, Florczak-Wyspiańska J. Współwystępowanie choroby Addisona-Biermera i autoimmunologicznego zapalenia tarczycy - opis przypadku [Coexistence of Addison-Biermer's disease with autoimmune thyroiditis - case report]. *Pol Merkur Lekarski*. 2013 Jan;34(199):40-4. (in Polish).
21. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013 Nov 15;5(11):4521-39. doi: 10.3390/nu5114521.
22. Jabbar A, Yawar A, Waseem S, et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc*. 2008 May;58(5):258-61.
23. Wang YP, Lin HP, Chen HM, Kuo YS, Lang MJ, Sun A. Hemoglobin, iron, and vitamin B12 deficiencies and high blood homocysteine levels in patients with anti-thyroid autoantibodies. *J Formos Med Assoc*. 2014 Mar;113(3):155-60. doi: 10.1016/j.jfma.2012.04.003.
24. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci*. 2006 Sep;332(3):119-22. doi: 10.1097/00000441-200609000-00004.
25. Aktaş HŞ. Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Med Princ Pract*. 2020;29(4):364-370. doi: 10.1159/000505094.
26. Aon M, Taha S, Mahfouz K, Ibrahim MM, Aoun AH. Vitamin B12 (Cobalamin) Deficiency in Overt and Subclinical Primary Hypothyroidism. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022 Mar 22;15:11795514221086634. doi: 10.1177/11795514221086634.
27. Jusufovic S, Hodzic E, Halilcevic A. Role of renal anemia in the functional, morphological and autoimmune thyroid disorders in patients on chronic hemodialysis. *Med Arh*. 2011;65(4):228-32. doi: 10.5455/medarh.2011.65.228-232.
28. Sibilla R, Santaguida MG, Virili C, et al. Chronic unexplained anaemia in isolated autoimmune thyroid disease or associated with autoimmune related disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008

Apr;68(4):640-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03091.x.

29. Gianoukakis AG, Leigh MJ, Richards P, et al. Characterization of the anaemia associated with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May;70(5):781-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03382.x.

30. Kandinata SG, Soelistijo SA, Amrita PNA. Graves' Disease Presenting as Autoimmune Hemolytic Anemia. *Am J Case Rep*. 2021 Apr 23;22:e930705. doi: 10.12659/AJCR.930705.

31. Krygier A, Szczepanek-Parulska E, Filipowicz D, Ruchala M. Changes in serum hepcidin according to thyrometabolic status in patients with Graves' disease. *Endocr Connect*. 2020 Feb 1;9(3):234-242. doi: 10.1530/EC-20-0017.

32. Refaat B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the childbearing age: A cross-sectional study. *Biomed J*. 2015 Jul-Aug;38(4):307-16. doi: 10.4103/2319-4170.151032.

33. Blaser KU, Steiger U, Würsch A, Speck B. Eosinophilic fas-

ciitis with aplastic anemia and Hashimoto's thyroiditis. Review of the literature and report of a typical example. *Schweiz Med Wochenschr*. 1989 Dec 30;119(52):1899-906. (in German).

34. Thomas D, Moisidis A, Tsiakalos A, Alexandraki K, Syriou V, Kaltsas G. Antithyroid drug-induced aplastic anemia. *Thyroid*. 2008 Oct;18(10):1043-8. doi: 10.1089/thy.2008.0097.

Отримано/Received 07.07.2023

Рецензовано/Revised 24.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2023 ■

Information about authors

Alina Urbanovych, MD, PhD, Professor, Head of the department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Marianna Yuskiv, MD, Therapist, Communal non-profit enterprise "Truskavets City Hospital", Truskavets, Ukraine; e-mail: m.grytskiv@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6609-0940>

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

Authors' contribution. Urbanovych A.M. — research concept and design, writing the text; Yuskiv M.V. — collection and analysis of materials, writing the text.

A.M. Urbanovych¹, M.V. Yuskiv²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Communal Non-Profit Enterprise "Truskavets City Hospital", Truskavets, Ukraine

Peculiarities of the anemic syndrome course with thyroid dysfunction

Abstract. This article was created on the basis of a literature review in the Web of Science, PubMed and Scopus databases and analyzes information on the prevalence, classification, etiopathogenetic mechanisms of anemia, evaluation of data from clinical studies and meta-analyses on the course of anemic syndrome in thyroid diseases. Anemia and thyroid dysfunction are common phenomena that often occur simultaneously. According to modern recommendations, it is worth evaluating the function of the thyroid gland when investigating anemia. With thyroid dysfunction, normocytic anemia is the most common, and microcytic and macrocytic anemias occur less often. The combination of anemia with thyroid diseases is an important problem for clinicians. Thyroid hormones have a direct effect on the proliferative capacity of the erythroid progenitor, which may be related to the mechanism of erythropoietic dysfunction in human thyroid diseases. Anemia, especially iron deficiency, in turn, affects a decrease in the level of thyroid hormones against the background of

weakened thyroid function of the pituitary gland. The most frequent cause of anemia in hypothyroidism is bone marrow suppression due to thyroid hormone deficiency, as well as insufficient production of erythropoietin due to a decreased need for O₂. Hyperthyroidism is associated with an increased number of erythrocytes, because there is an excessive need for tissues in oxygen, and therefore, the secretion of erythropoietin is increased. In autoimmune thyroid disease, a high prevalence of vitamin B₁₂ deficiency and, especially, pernicious anemia is observed. Anemia in Graves' disease resembles anemia of chronic disease and is associated with activation of nonspecific inflammation. Aplastic anemia, which is the result of the thyroid dysfunction, is rare. It occurs as a side effect in patients with autoimmune hyperthyroidism who take antithyroid drugs.

Keywords: anemia; thyroid dysfunction; hypothyroidism; hyperthyroidism; hemoglobin; iron; vitamin B₁₂; thyroid-stimulating hormone; thyroid hormones