

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ЗА ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ ТА ПІД ВПЛИВОМ ЙОГО КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

С. В. Кашул, О. С. Хухліна, О. В. Андрусяк, С. В. Коваленко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
гіпотиреоз,
трийодтиронін,
тироксин, хронічне
обструктивне
захворювання легень,
бронхіальна астма.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2023. Т.22,
№2 (84). С. 52-57.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXII.2.84.2023.09

E-mail:
skvit37910@gmail.com

Мета роботи – здійснити аналіз даних літератури стосовно впливу зниження вмісту гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), а також його корекції гормонозамісною терапією на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальної астми (БА).

Висновки. На підставі аналізу даних літератури продемонстровано патофізіологічні докази взаємопов'язаності змін тиреоїдного статусу і хронічного запального процесу в дихальних шляхах (ДШ), а також вплив гормонозамісної терапії гіпотиреозу на перебіг цих коморбідних станів. У проаналізованих літературних джерелах представлені дані нових досліджень: епідеміологічних, експериментальних і клінічних із залученням сучасних лабораторних (імунологічних та молекулярно-біологічних зокрема) та інструментальних методів, які формують нову точку зору на взаємозв'язок між запаленням у ДШ і гіпотиреоїдним статусом, а також висвітлюють аспекти впливу гормонозамісної терапії на розвиток патологічного процесу в ДШ при ХОЗЛ і БА.

Key words:
hypothyroidism,
triiodothyronine, thyroxine,
chronic obstructive
pulmonary disease,
asthma.

Clinical and experimental
pathology 2023. Vol.22,
№ 2 (84). P. 52-57.

SPECIAL FEATURES OF INFLAMMATORY RESPIRATION WAYS DISEASES WITH THE INFLUENCE OF HYPOTHYROID STATUS AND ITS CORRECTION (REVIEW)

S. V. Kashul, O. S. Khukhlina, O. V. Andrusiak, S. V. Kovalenko
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The purpose of the work – to analyze the literature data concerning the effect of reducing the content of the thyroid gland (TG), as well as its correction with hormone replacement therapy on the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA).

Conclusions. On the basis of literature data, pathophysiological evidence of the interrelationship of changes in thyroid status and chronic inflammatory process in the respiratory tract (RT), as well as the effect of hormone replacement therapy for hypothyroidism on the course of these comorbid conditions, were established. The analyzed literary sources present the data of new studies: epidemiological, experimental and clinical with the involvement of modern laboratory (immunological and molecular biological in particular) and instrumental methods, which form a new point of view on the relationship between inflammation in the thyroid gland and hypothyroid status, and also highlight aspects of the influence of hormone replacement therapy on the development of the pathological process in RT with COPD and BA.

Вступ

Первинний гіпотиреоз фактично займає друге місце після цукрового діабету в структурі ендокринної патології. Так, за результатами проведеного ще в 1988-1994 рр. великого популяційного дослідження NHANES III його поширеність у США становила 4,6 %, з них 0,3 % припадає на маніфестний гіпотиреоз, а решта 4,3 % – на субклінічний [1]. Останні епідеміологічні дослідження в Хорватії, проведені у 2022 р., виявили серед 4402 мешканців міста Спліт, островів Віш і Корчула 3 % і 7,4 % випадків маніфестного та субклінічного гіпотиреозу відповідно (своєю

чергою з-поміж них були недиагностованими раніше 92,6 % та 93,9 % відповідно) [2]. В інших країнах теж були проведені такі дослідження, і їх результати були такими: у Республіці Корея у 2013-2015 рр. поширеність форм первинного гіпотиреозу була 0,73 % та 3,10 % відповідно [3], а у США, де, до слова, левотироксин був найбільш виписуваним лікарським препаратом у 2016 р. (кількість рецептів у тому році сягала 114 млн.) [4], у 2019 р. поширеність становила 0,82 % і 6,06 % відповідно [5].

Найчастішою причиною розвитку первинного гіпотиреозу є автоімунний тиреоїдит. Так, у вищезазначених дослідженнях у Кореї виявлено

антитіла до тиреопероксидази у 4,33 % чоловіків та 10,62 % жінок [3], а в тій же Хорватії – у 13,7 % та 20 % відповідно [2].

Останнім часом з'являється все більше як епідеміологічних, так і клінічних даних стосовно коморбідного перебігу гіпотиреозу з внутрішніми хворобами, зокрема пульмонологічною патологією. Так, Terzano et al. (2014) повідомляють про поширеність гіпотиреозу у 21,2 % серед хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) порівняно з 7,1 % у загальній популяції [6], тоді як глобальна поширеність ХОЗЛ становить 10,3 % серед осіб віком 30-79 років, за даними систематичних оглядів, які не включали епідеміологічні дослідження ХОЗЛ в інших вікових групах [7]. Стосовно бронхіальної астми (БА) ми можемо стверджувати про ізольовану її поширеність 3,415 % [8], тоді як проведене у 2022 р. китайськими ученими з Тайваню популяційне дослідження також виявило вищу захворюваність на гіпотиреоз серед хворих на БА, аніж у групі контролю, а саме – 8,13 проти 6,83 на 100000 населення на рік, в обох вибірках було по 95321 особі. У групі осіб із БА скорегований коефіцієнт ризику розвитку гіпотиреозу становив 1,217 (1,091-1,357 при довірчому інтервалі 95 %) [10]. Також існують дані про виявлену коморбідність БА із розладами функції щитоподібної залози, без розділення на нозології, у 5,1 %, та їх перевагу серед жінок (7,4 % проти поширеності 1,6 % серед чоловіків) з-поміж 40,5 тис. пацієнтів із БА [9].

Мета дослідження

Здійснити аналіз даних літератури стосовно впливу зниження вмісту гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), а також його корекції гормонозамісною терапією на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальної астми (БА).

Основна частина

Останнім часом дедалі більше досліджується та обговорюється проблематика так званого «синдрому нетиреоїдної патології» (Non-thyroidal illness syndrome – NTIS). Цим терміном тепер послуговуються для опису типових змін у концентрації тиреоїдних гормонів, які можуть виникати в сироватці крові внаслідок зниження перетворення тироксину (T_4) на трийодтиронін (T_3) у відповідь на будь-яке гостре чи хронічне захворювання, яке не спричинене безпосереднім порушенням функції щитоподібної залози. Уперше він фігурує в 1997 р. у контексті зниження концентрації в плазмі тиреоїдних гормонів у пацієнтів, що перебували у відділеннях інтенсивної терапії [11]; доти, ще починаючи з 1967-1971 рр., первісним був термін «euthyroid sick syndrome», яким учені давали визначення змінам сироваткового білок-зв'язаного йоду на прикладі переміжної порфірії, нефротичного синдрому, панкреатичної стеатореї [12].

Останніми роками повідомляється про NTIS у пацієнтів із патологією серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, опіками, травмами, онкопатологією, а також інфекційними захворюваннями [13]. Існує багато дискусій щодо

NTIS стосовно того, чи є ці зміни в осі гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ під час соматичної хвороби підставою для замісної терапії цієї патології гормонами ЩЗ, чи NTIS справді є адаптивною реакцією на дистрес в організмі, що дозволяє знизити швидкість метаболізму і, у свою чергу може полегшувати стан пацієнта. Паралельно згадується про концепцію «тиреоїдного алостазу» (тобто збереження сталості через зміни, на відміну від гомеостазу), зокрема в контексті супутньої пульмонологічної патології [14]. Зокрема, відбуваються зміни в експресії тиреоїдних гормонів із вказаних причин:

1. Перетворення T_4 на T_3 у периферичних тканинах може пригнічуватися через гіпоксію – ба більше, остання сприяє зростанню активності синтезованої у печінці дейодинази III типу, яка перетворює T_4 на неактивний зворотний T_3 [15], який не справляє жодного біологічного ефекту, натомість лише конкурує з T_3 за зв'язування з клітинними рецепторами.

2. Гіпоксія та гіперкапнія стимулюють систему гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, що зменшує функцію системи гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ, звідси інгібується синтез тиреотропного гормону (ТТГ), а разом із ним – і синтез та перетворення T_4 і T_3 .

3. Прозапальні цитокіни (інтерлейкіни, фактори некрозу пухлин) інгібують активність ТТГ і перетворення T_4 на T_3 . Так, внутрішньовенне введення рекомбінантного ІЛ-6 людям спричинило різке зниження T_3 та ТТГ [16].

4. За гострої інфекції та гіпоксії знижується рівень тиреоїд-зв'язувального білка, що знижує рівні T_4 та T_3 .

Тож вищезазначене дає змогу висунути припущення, що NTIS за умов запальної патології дихальних шляхів може супроводжуватися клінічними ознаками гіпотиреозу: загальною слабкістю, сонливістю, зниженням пам'яті, сухістю шкіри, випадінням волосся, периферичними набряками, закрепами, артралгіями, парестезіями тощо. І, судячи з їх неспецифічності, можна зрозуміти високий відсоток невиявленого гіпотиреозу в цілому. Враховуючи викладене, ми можемо зробити висновок, що для діагностики гіпотиреозу, коморбідного з ХОЗЛ або БА, визначення загального і вільного T_3 є не менш важливим, ніж визначення ТТГ. Особливо це стосується загострень цих нозологій, що передбачає дихальну недостатність, і, як наслідок, гіпоксію.

Зокрема, дані наукових статей засвідчують зниження сироваткової концентрації загального T_3 , вільного T_3 (vT_3), та співвідношення vT_3 до vT_4 з віком та при загостреннях ХОЗЛ, також засвідчено зниження метаболічного кліренсу T_4 і зниженого його перетворення на T_3 у периферичних тканинах [17]. Дослідження, проведене у 2015 р., висуває зміни тиреоїдного статусу як незалежний предиктор пролонгованого відлучення від штучної вентиляції легень (ШВЛ) (під таке визначення підпадають три невдалі спроби відлучення і/або спроможність відлучення від ШВЛ пацієнта впродовж більше ніж семи днів після першої спроби спонтанного дихання)

[18]. Повідомлено про успішне відлучення від ШВЛ після належної гормонозамісної терапії у ХОЗЛ-пацієнтів із новодіагнованим гіпотиреозом [19].

Значні перспективи вивчення коморбідності гіпотиреїдного статусу та ХОЗЛ показують нещодавні дослідження наших співвітчизників – учених Одеського національного медичного університету, в яких було патофізіологічно обґрунтовано як замісну терапію препаратами гормонів ЩЗ у хворих на ХОЗЛ у стадії загострення із синдромом низького трийодтироніну (саме так в Україні прийнято називати NTIS), так і її клінічну ефективність. З'ясовано роль трийодтироніну (препарат ліотиронін по 25 мкг двічі на день курсом 7-10 днів, що становило 50 % добової дози) у стимуляції репаративної регенерації тканин бронхів і зменшення дисбалансу функціональної інтеграції системи гемокоагуляція/фібриноліз через корекцію гормонозалежної функціональної активності лімфоцитів (включаючи фібринолітичну і прокоагулянтну) [20]. Також спостерігалася тенденція до поліпшення функції зовнішнього дихання (ФЗД) за рахунок змін «швидкісних» показників [21].

У літературі існують також рідкісні, але не менш важливі від того дані про одночасний перебіг NTIS при загостренні БА в пацієнтів похилого віку. Одне з таких досліджень проведене у 2019 р. китайськими вченими з м. Ціндао. Аналізували концентрацію T_4 , T_3 (як загального, так і вільного), а також ТТГ у 78 чоловіків похилого віку з БА, які мали досвід тютюнопаління більше ніж 400 пачко-років. Їх розподілили за типом респіраторної недостатності (РН) (I тип – 28, II тип – 20, відсутність будь-якого з типів – 30) як до, так і після лікування загострення БА. Група контролю становила 42 чоловіки похилого віку теж із досвідом паління, але не хворих на БА. Так, рівні zT_4 , zT_3 та vT_3 були значущо нижчими у досліджуваній групі до, аніж після лікування загострення, а також ці ж показники у досліджуваних після лікування були значущо нижчими, аніж у групі контролю. Таку ж тенденцію виявляли і розрахункові показники SPINA-GT (thyroid maximum secretory capacity), SPINA-GD (sum activity of iodine deiodinases), а також JTI (Jostel TSH index – thyroid function index). Також показано, що рівні zT_4 , zT_3 , vT_3 та vT_4 були значущо нижчими у групах досліджуваних із РН I та РН II, аніж у досліджуваних без РН ($P < 0.05$). Своєю чергою, рівні vT_3 , та zT_3 були значущо нижчими у групі РН II проти РН I. У своїх висновках автори цього дослідження більше акцентують увагу на першочерговість запуску гіпоксією тиреоїдного алостазу, аніж зниження гіпотиреозом ФЗД, навіть незважаючи на присутність кореляції між рівнями vT_3 та vT_4 , пояснюючи це змінами активності тиреоїдних ензимів (зокрема, дейодиназ) [22].

Навіть у монографії Asthma Comorbidities, Coexisting Conditions & Differential Diagnosis [23] – унікальному виданні, присвяченому коморбідності БА, міститься дуже мало інформації про вплив гіпотиреозу на БА. Висловлюється авторами лише єдина теза, що замісна терапія левотироксинам (LT4) може підвищити ймовірність загострення БА, і то з посиланням

на єдине дослідження 1977 року, у якому з'ясовано, що впродовж чотирьох місяців з-поміж 890 пацієнтів, коморбідних на БА та гіпертиреоз, із загостренням БА шпиталізовано лише одного, тоді як із 316 хворих на БА у сукупності з гіпотиреозом були госпіталізовані двоє [24]. При подальших літературних пошуках це положення знайшло своє підтвердження в іншому, трохи пізнішому дослідженні, у процесі якого у шістьох пацієток із БА питома провідність дихальних шляхів (sGaw), за даними плетизмографії, була значущо нижчою після багатомісячної терапії LT4 при застосуванні сальбутамолу в дозах 10 і 60 мкг, а також значущо знижувалася і реакція бронхів у відповідь на цей бета-2-агоніст короткої дії (БАКД) у вигляді нижчої ОФВ₁ та ФЖЄЛ. Це засвідчує зворотню пропорційність між відповіддю дихальних шляхів (ДШ) на БАКД і рівнем функції ЩЗ, хоч щойно зазначені знахідки не були очевидними через приховане падіння sGaw на 17 % після терапії LT4 [25].

Результати згаданих у попередньому абзаці досліджень були підтверджені через три десятки років ученими кафедри молекулярної фармакології та Інституту вивчення БА та ХОЗЛ при Університеті Гронінгена в Нідерландах у співробітництві з науковцями інших країн. Вони з'ясували, що T_4 у присутності профібротичного білка TGF- β 1 (transforming growth factor) підвищували проліферацію гладком'язових клітин (ГМК) ДШ із пригніченням TGF- β 1-індукованого дозрівання ГМК, змінюючи сам фенотип клітин зі скорочувального на проліферативний. Під час цього переходу T_4 пригнічував TGF- β 1-індуковану експресію скоротливих білків α -актину та кальпоніну на ≈ 50 % (а T_3 – на 25 %), причому молекулам гормону для цього не потрібно було зв'язуватися з ядерними тиреоїдними рецепторами типів α і β , натомість вони мали активувати білок інтегрин $\alpha_3\beta_3$, і на останній було успішно здійснено вплив при лабораторному експерименті на морських свинках шляхом його блокування пептидом Арг-Глі-Асп-Сер, що знизило ремодельовання ГМК у хворих астмою свинок [26]. Це може засвідчувати участь T_4 , зокрема введеного ззовні, в ремодельованні ДШ при БА.

При дослідженнях *in vivo* у 2005 р. показано, що замісна терапія LT4 у пацієнтів із гіпотиреозом спричиняла триваліше підвищення концентрації T_4 порівняно з групою контролю, а також призводила до підвищення відповіді ДШ на подразники (кашель, виділення мокротиння) та кількості нейтрофілів і лімфоцитів у мокротинні [27].

Саме запальні клітини відіграють значну роль у розвитку клінічних проявів БА усіх фенотипів: як тих, що пов'язані з активацією Th2-лімфоцитів, так і пов'язаних з активацією інших субпопуляцій лімфоцитів, а саме Th17-лімфоцитів, які зумовлюють патогенез автоімунного тиреоїдиту (АІТ) – найчастішої причини первинного гіпотиреозу. Це проявляється їх інфільтрацією ЩЗ з подальшим розвитком її фіброзу [28], а також підтверджується підвищенням у сироватці крові рівнів інтерлейкінів IL-17, які продукуються Th17-лімфоцитами, та IL-23, які індукують проліферацію цієї субпопуляції, що більш чітко виявлялося у пацієнтів, хворих на АІТ, які мали еутиреоїдний статус, порівняно з хворими

на АІТ із гіпотиреоїдним статусом та контрольною групою [29].

Звідси випливає, що АІТ при БА (а саме її non-Th2 фенотип) можуть утворювати своєрідний аутоімунний overlap-синдром. Натомість Th2-залежні імунологічні механізми є менш активними при гіпотиреозі, у чому можна переконалися завдяки даним про достовірно нижчий рівень сироваткового ІgЕ у коморбідних пацієнтів, хворих на БА та гіпотиреоз, аніж у пацієнтів із ізольованою БА та пацієнтів із коморбідністю БА та тиреотоксикозу [30].

Висновки

На підставі даних літератури встановлені патофізіологічні докази взаємопов'язаності змін тиреоїдного статусу і хронічного запального процесу в дихальних шляхах (ДШ), а також вплив гормонозамісної терапії гіпотиреозу на перебіг цих коморбідних станів. У проаналізованих літературних джерелах представлені дані нових досліджень: епідеміологічних, експериментальних і клінічних із залученням сучасних лабораторних (імунологічних та молекулярно-біологічних зокрема) та інструментальних методів, які формують нову точку зору на взаємозв'язок між запаленням у ДШ і гіпотиреоїдним статусом, а також висвітлюють аспекти впливу гормонозамісної терапії на розвиток патологічного процесу в дихальних шляхах при ХОЗЛ і БА.

Список літератури

- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182
- Đula IS, Pleić N, Leko MB, Gunjača I, Torlak V, Brdar D, et al. Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population. *Biology (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2023 Jul 03];11(3):394. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8945477/pdf/biology-11-00394.pdf> doi: 10.3390/biology11030394
- Kim WG, Kim WB, Woo G, Kim H, Cho Y, Kim TY, et al. Thyroid Stimulating Hormone Reference Range and Prevalence of Thyroid Dysfunction in the Korean Population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2015. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32(1):106-14. doi: 10.3803/enm.2017.32.1.106
- Levothyroxine. Drug Usage Statistics, United States, 2013-2020 [Internet]. *ClinCalc DrugStats*; 2020[updated 2022 Aug 08; cited 2023 Jul 02]. Available from: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Levothyroxine>
- Diab N, Daya NR, Juraschek SP, Martin SS, McEvoy JW, Schultheiß UT, et al. Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in the Community. *Sci Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 Jul 05];9(1):13156. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49540-z> doi: 10.1038/s41598-019-49540-z
- Terzano C, Romani S, Paone G, Conti V, Oriolo F. COPD and Thyroid Dysfunctions. *Lung* 2014;192(1):103-9. doi: 10.1007/s00408-013-9537-6
- Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):447-58. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00511-7
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9
- Veenendaal M, Westerik JAM, Bemt L, Kocks J, Bischoff E, Schermer T. Age- and sex-specific prevalence of chronic comorbidity in adult patients with asthma: A real-life study. *npj Primary Care Respiratory Medicine* [Internet]. 2019[cited 2023 Jul 02];29:14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41533-019-0127-9> doi: 10.1038/s41533-019-0127-9
- Huang SC, Gau SY, Huang JY, Wu WJ, Wei JC. Increased Risk of Hypothyroidism in People with Asthma: Evidence from a Real-World Population-Based Study. *J Clin Med* [Internet]. 2022[cited 2023 Jul 05];11(10):2776. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9146804/pdf/jcm-11-02776.pdf> doi: 10.3390/jcm11102776
- Warner MH, Becket GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol.* 2010;205(1):1-13. doi: 10.1677/joe-09-0412
- Acland JD. The interpretation of the serum protein-bound iodine: A review. *J Clin Pathol.* 1971;24(3):187-218. doi: 10.1136/jcp.24.3.187
- Wiersinga WM, van den Berghe G. Nonthyroidal illness syndrome. In: Braverman LE, Cooper DS, Werner SC, Ingbar SH, Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2013, p. 203-17.
- Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid.* 2005;15(8):875-81. doi: 10.1089/thy.2005.15.875
- Chatzitomarar A, Hoermann R, Midgley JE, Hering S, Urban A, Dietrich B, et al. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2017[cited 2023 Jul 02];8:163. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5517413/pdf/fendo-08-00163.pdf> doi: 10.3389/fendo.2017.00163
- Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2016[cited 2023 Jul 05];11:8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744393/pdf/40248_2016_Article_39.pdf doi: 10.1186/s40248-016-0039-2
- Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid Hormones in Critical Illness. *Crit Care Clin.* 2019;35(2):375-88. doi: 10.1016/j.ccc.2018.11.012
- Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(10):816-25. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00225-9
- Yasar Z, Kirakli C, Cimen P, Ucar ZZ, Talay F, Tibet G. Is non-thyroidal illness syndrome a predictor for prolonged weaning in intubated chronic obstructive pulmonary disease patients? *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):10114-21.
- Мацегора НА, Шпота ОС. Зв'язок гіпотиреозу з перебігом загострення ХОЗЛ. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018;4:74-8. doi: 10.5281/zenodo.2525746
- Мацегора НА, Шпота ОС, Крахмалова ОО. Динаміка показників спірограми хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у стадії загострення на тлі гіпотиреозу при включенні у комплексне лікування ліотироніну. Одеський медичний журнал. 2018;6:55-9.
- Bingyan Z, Dong W. Impact of thyroid hormones on asthma in older adults. *J Int Med Res.* 2019;47(9):4114-25. doi: 10.1177/0300060519856465
- Lockey RF, Ledford DK, editors. *Asthma Comorbidities, Coexisting Conditions & Differential Diagnosis.* New York: Oxford University Press; 2014. 512p.

24. Fedrick J, Baldwin JA. Thyroid disease and asthma. *Br Med J*. 1977;2(6101):1539. doi: 10.1136/bmj.2.6101.1539-a
25. Harrison RN, Tattersfield AE. Airway response to inhaled salbutamol in hyperthyroid and hypothyroid patients before and after treatment. *Thorax*. 1984;39(1):34-9. doi: 10.1136/thx.39.1.34
26. Dekkers BG, Naeimi S, Bos IS, Menzen MH, Halayko AJ, Hashjin GS, et al. L-thyroxine promotes a proliferative airway smooth muscle phenotype in the presence of TGF- β 1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(3):L301-6. doi: 10.1152/ajplung.00071.2014
27. Birring SS, Patel RB, Parker D, McKenna S, Hargadon B, Monteiro WR, et al. Airway function and markers of airway inflammation in patients with treated hypothyroidism. *Thorax*. 2005;60(3):249-53. doi: 10.1136/thx.2004.034900
28. Li D, Cai W, Gu R, Zhang Y, Zhang H, Tang K, et al. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clin Immunol*. 2013;149(3):411-20. doi: 10.1016/j.clim.2013.10.001
29. Degertekin CK, Yilmaz BA, Toruner FB, Kalkan A, Iyidir OT, Fidan I, et al. Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis. *Cytokine*. 2016;80:13-7. doi: 10.1016/j.cyt.2016.02.011
30. Яцишин ПІ, Камінський ВЯ, Чернюк НВ, Герич ПГ. Еволюція фенотипів бронхіальної астми: від Th2-типів до «омік»-технологій. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018;2(ZDP):12-8.
9. Veenendaal M, Westerik JAM, Bemt L, Kocks J, Bischoff E, Schermer T. Age- and sex-specific prevalence of chronic comorbidity in adult patients with asthma: A real-life study. *npj Primary Care Respiratory Medicine* [Internet]. 2019[cited 2023 Jul 02];29:14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41533-019-0127-9> doi: 10.1038/s41533-019-0127-9
10. Huang SC, Gau SY, Huang JY, Wu WJ, Wei JC. Increased Risk of Hypothyroidism in People with Asthma: Evidence from a Real-World Population-Based Study. *J Clin Med* [Internet]. 2022[cited 2023 Jul 05];11(10):2776. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9146804/pdf/jcm-11-02776.pdf> doi: 10.3390/jcm11102776
11. Warner MH, Becket GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205(1):1-13. doi: 10.1677/joe-09-0412
12. Acland JD. The interpretation of the serum protein-bound iodine: A review. *J Clin Pathol*. 1971;24(3):187-218. doi: 10.1136/jcp.24.3.187
13. Wiersinga WM, van den Berghe G. Nonthyroidal illness syndrome. In: Braverman LE, Cooper DS, Werner SC, Ingbar SH, Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2013, p. 203-17.
14. Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid*. 2005;15(8):875-81. doi: 10.1089/thy.2005.15.875
15. Chatzitomaris A, Hoermann R, Midgley JE, Hering S, Urban A, Dietrich B, et al. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2017[cited 2023 Jul 02];8:163. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5517413/pdf/fendo-08-00163.pdf> doi: 10.3389/fendo.2017.00163
16. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2016[cited 2023 Jul 05];11:8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744393/pdf/40248_2016_Article_39.pdf doi: 10.1186/s40248-016-0039-2
17. Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid Hormones in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):375-88. doi: 10.1016/j.ccc.2018.11.012
18. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00225-9
19. Yasar Z, Kirakli C, Cimen P, Ucar ZZ, Talay F, Tibet G. Is non-thyroidal illness syndrome a predictor for prolonged weaning in intubated chronic obstructive pulmonary disease patients? *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):10114-21.
20. Matsegora NA, Shpota EE. Zv'iazok hipotyreozy z perebihom zahostrennia KhOZL [The connection of hypothyroidism with the exacerbation of COPD]. Actual problems of transport medicine. 2018;4:74-8. doi: 10.5281/zenodo.2525746 (Ukrainian)
21. Matsegora NA, Shpota OYe, Krakhmalova OO. Dynamika pokaznykiv spirohramy khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen' u stadii zahostrennia na tli hipotyreozy pry vkluchenni u kompleksne likuvannya liotyroninu [The dynamics of spiographic indicators of patients with chronic obstructive pulmonary disease in the stage of exacerbation including the complex treatment of lyothyronine]. *Odes'kyi medychny zhurnal*. 2018;6:55-9. (Ukrainian)
22. Bingyan Z, Dong W. Impact of thyroid hormones on asthma in older adults. *J Int Med Res*. 2019;47(9):4114-25. doi: 10.1177/0300060519856465
23. Lockey RF, Ledford DK, editors. *Asthma Comorbidities, Coexisting Conditions & Differential Diagnosis*. New York: Oxford University Press; 2014. 512p.
24. Fedrick J, Baldwin JA. Thyroid disease and asthma. *Br Med J*. 1977;2(6101):1539. doi: 10.1136/bmj.2.6101.1539-a

References

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182
2. Đula IS, Pleić N, Leko MB, Gunjača I, Torlak V, Brdar D, et al. Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population. *Biology (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2023 Jul 03];11(3):394. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8945477/pdf/biology-11-00394.pdf> doi: 10.3390/biology11030394
3. Kim WG, Kim WB, Woo G, Kim H, Cho Y, Kim TY, et al. Thyroid Stimulating Hormone Reference Range and Prevalence of Thyroid Dysfunction in the Korean Population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2015. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(1):106-14. doi: 10.3803/enm.2017.32.1.106
4. Levothyroxine. *Drug Usage Statistics, United States, 2013-2020* [Internet]. *ClinCalc DrugStats*; 2020[updated 2022 Aug 08; cited 2023 Jul 02]. Available from: <https://clinical.com/DrugStats/Drugs/Levothyroxine>
5. Diab N, Daya NR, Juraschek SP, Martin SS, McEvoy JW, Schultheiß UT, et al. Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in the Community. *Sci Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 Jul 05];9(1):13156. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49540-z> doi: 10.1038/s41598-019-49540-z
6. Terzano C, Romani S, Paone G, Conti V, Oriolo F. COPD and Thyroid Dysfunctions. *Lung*. 2014;192(1):103-9. doi: 10.1007/s00408-013-9537-6
7. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-58. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00511-7
8. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9
9. Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 2 (84)

25. Harrison RN, Tattersfield AE. Airway response to inhaled salbutamol in hyperthyroid and hypothyroid patients before and after treatment. *Thorax*. 1984;39(1):34-9. doi: 10.1136/thx.39.1.34
26. Dekkers BG, Naeimi S, Bos IS, Menzen MH, Halayko AJ, Hashjin GS, et al. L-thyroxine promotes a proliferative airway smooth muscle phenotype in the presence of TGF- β 1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(3): L301-6. doi: 10.1152/ajplung.00071.2014
27. Birring SS, Patel RB, Parker D, McKenna S, Hargadon B, Monteiro WR, et al. Airway function and markers of airway inflammation in patients with treated hypothyroidism. *Thorax*. 2005;60(3):249-53. doi: 10.1136/thx.2004.034900
28. Li D, Cai W, Gu R, Zhang Y, Zhang H, Tang K, et al. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clin Immunol*. 2013;149(3):411-20. doi: 10.1016/j.clim.2013.10.001
29. Degertekin CK, Yilmaz BA, Toruner FB, Kalkanci A, Iyidir OT, Fidan I, et al. Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis. *Cytokine*. 2016;80:13-7. doi: 10.1016/j.cyto.2016.02.011
30. Yatsyshyn RI, Kaminskyi VYa, Chernyuk NV, Gerych PR. Evoliutsiia fenotypiv bronkhial'noi astmy: vid Th2-typiv do «omik»-tekhnologii [Evolution of bronchial asthma phenotypes: from Th2-types to «omics»-technologies]. *Klinichna immunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2018;2(ZDP):12-8. (Ukrainian)

Відомості про авторів:

Кашул С. В. – лікар-інтерн, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: skvit37910@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7873-6466>

Хухліна О. С. – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1086-2785>

Андрусак О. В. – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: alex.a@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-2710>

Коваленко С. В. – д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: kovalenko.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1289-8551>

Information about authors:

Kashul S. V. – intern doctor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: skvit37910@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7873-6466>

Khukhlina O. S. – MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Professional Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1086-2785>

Andrusiak O. V. – PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Professional Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: alex.a@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-2710>

Kovalenko S. V. – MD, Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: kovalenko.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1289-8551>

Стаття надійшла до редакції 25.05.2023

© С. В. Кашул, О. С. Хухліна, О. В. Андрусак, С. В. Коваленко

