

К. А. ЧимпойБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ОСОБЛИВОСТІ ТИРЕОЇДНОГО
ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ
ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ****Ключові слова:** хронічні дифузні
захворювання печінки, тиреоїдний
гомеостаз, тиреоїдні гормони.**Резюме.** Вивчено особливості тиреоїдного забезпечення організму хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. Встановлено, при цьому порушується тиреоїдний гомеостаз. Виявлено зростання рівня тиреотропного гормону та зниження показників вільних трийодтироніну та тироксину. Встановлені зміни можна розглядати як «синдром еутиреоїдної патології».**Вступ**

Загальновідомо, що тироксин (T_4) та трийодтиронін (T_3) необхідні для нормального розвитку, росту й функціонування організму в цілому [4,5,9]. Ці гормони регулюють рівень базального метаболізму всіх клітин, включаючи гепатоцити, що позначається на функціональному стані печінки, яка, в свою чергу, метаболізує тиреоїдні гормони, які регулюють системні ендокринні ефекти [2,7].

Особливе значення печінки для метаболізму тиреоїдних гормонів обумовлено також високою швидкістю кровообігу в ній (1500 мл/хв) та проходженням через судини печінки біля 30% хвилинного об'єму крові [1,3,6]. Отже, порушення функціонального стану щитоподібної залози може призводити до зміни функції печінки, а при захворюваннях печінки можуть виникати порушення метаболізму тиреоїдних гормонів [1,8].

Мета дослідження

Дослідити особливості морфофункціональних змін щитоподібної залози у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП).

Матеріал і методи

Обстежено 82 хворих на ХДЗП (42 хворих на хронічний гепатит та 40 на цироз печінки), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні та 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку і статі, що склали контрольну групу.

Діагноз обстежених хворих встановлювали на підставі ретельно зібраного анамнезу, загальноприйнятого комплексу клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, УЗД органів черевної порожнини та щито-

© К. А. Чимпой, 2009

подібної залози. Для досягнення поставленої мети визначали вміст у сироватці крові вільного T_4 , вільного T_3 та ТТГ, а також обчислювали коефіцієнти: T_3/T_4 , T_4/T_3 , ТТГ/ T_3 , ТТГ/ T_4 , тиреоїдний індекс (ТІ), які відображають функціональний стан системи гіпофіз-щитоподібна залоза. Периферичну активність тиреоїдних гормонів оцінювали за допомогою сумарного тиреоїдного індексу (СТІ). Автоімунні захворювання ЩЗ діагностували шляхом визначення в сироватці крові АТ- МФТ (антитіла до мікросомальної фракції) ЩЗ та АТ-ТГ (антитіла до тиреоглобуліну). Хворі на хронічний гепатит вірусної етіології, хворобу Вільсона-Коновалова, природжену недостатність $\alpha 1$ -антитрипсину ($\alpha 1$ -інгібітора протеїназ), ідіопатичний (генетичний) гемохроматоз, автоімунний гепатит у дослідження не включалися.

Отримані результати оброблені за допомогою програми Biostat із використанням t-критерію Ст'юдента.

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведеного дослідження виявлено морфофункціональні зміни тиреоїдного статусу організму у хворих на ХДЗП.

Дифузне збільшення ЩЗ із дифузним зниженням ехогенності тканини в ході ультрасонографічного дослідження, встановлено у 23,2% (19) хворих.

У 6,1% обстежених відмічалася зменшення розмірів ЩЗ та частково рееструвалися вогнища фіброзу, що може бути проявом гіпотиреозу. У 20,7% пацієнтів відмічалася неоднорідність структури та контурів ЩЗ.

Слід зауважити, що частота і ступінь збільшення ЩЗ у хворих на ХДЗП за даними пальпації та ультразвукового дослідження не відрізнялася від ПЗО, у той час як одиничні вузловутворення зустрічалися дещо частіше. Так серед ПЗО вузловий та змішаний зоб зустрічалися у 10%

Таблиця 1

Показники тиреоїдного гомеостазу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки ($M \pm m$)

Показник	Практично здорові особи (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)
ТТГ, мМО/л	1,78±0,162	2,53±0,116*
вільний T ₄ , пмоль/л	15,88±0,894	19,55±0,628*
вільний T ₃ , пмоль/л	5,47±0,326	4,77±0,147*
вільний T ₃ /вільний T ₄	0,37±0,029	0,27±0,014*
вільний T ₄ /вільний T ₃	3,19±0,237	4,47±0,216*
ТТГ/вільний T ₃	0,35±0,040	0,59±0,037*
ТТГ/вільний T ₄	0,12±0,011	0,14±0,008
Тиреоїдний індекс	13,78±1,301	11,92±0,805
Сумарний тиреоїдний індекс	247,60±13,61	222,3±6,152

Примітка. * - різниця вірогідна в порівнянні з показником у практично здорових осіб ($P < 0,05-0,01$).

Таблиця 2

Показники тиреоїдних антитіл у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки ($M \pm m$)

Показник		Практично здорові особи (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)
Антитіла до тиреоглобуліну	Титр позитивний	n	2
		%	2,4
	Середній титр ($M \pm m$)	26,29±2,446	53,66±2,883*
Антитіла до мікросомальної фракції щитоподібної залози	Титр позитивний	n	4
		%	4,9

Примітка. * - різниця вірогідна порівняно з показником практично здорових осіб ($p < 0,05$)

обстежених, у той час у хворих на ХДЗП цей показник становив 18,3%.

Результати дослідження тиреоїдного забезпечення організму наведено в таблиці 1.

В групі ПЗО показники функціонального стану ЩЗ знаходяться в межах норми.

Так, аналіз результатів досліджень показав, що ХДЗП супроводжується гіпотиріодтироніемією із вірогідним зниженням рівня вільного T₃ на 12,8% ($p < 0,05$) порівняно із ПЗО.

Одночасно спостерігається зростання вільного T₄ на 23,1% порівняно із здоровими донорами ($p < 0,01$), що, можливо, відображає зниження рівня активності дейодинази I-го типу і, як наслідок, гальмування перетворення T₄ на T₃. Як підтвердження цього припущення відмічалось вірогідне ($p < 0,01$) зменшення показника в T₃/в T₄ на 27,0% із відповідним вірогідним зростанням показника в T₄/в T₃ на 40,1% ($p < 0,01$).

Основна ланка у механізмах регуляції тиреоїдного гомеостазу та впливу тиреоїдних гормонів на організм у цілому належить ТТГ. Саме тому визначення його рівня є скринінговим тестом в лабораторній діагностиці функціонального стану ЩЗ. За результатами нашого дослідження встано-

влено вірогідне зростання на 42,1% в сироватці крові хворих з гепатопатіями ($p < 0,05$) рівня ТТГ та на 68,6% і 16,7% відповідно значень показників ТТГ/в T₃ та ТТГ/в T₄. Отже, гіпофіз реагує на зниження рівня в T₃ зростанням синтезу ТТГ за принципом зворотного зв'язку.

Значення ТІ та СТІ не зазнавали вірогідних змін щодо групи ПЗО.

У цілому отримані результати у хворих на ХДЗП можна розцінювати як пригнічення тиреоїдної функції, що, на нашу думку, у першу чергу пов'язано з порушенням периферичного дейодування гормонів ЩЗ.

Для встановлення аутоімунної патології ЩЗ визначалася наявність позитивного титру АТ-ТГ та АТ-МФТ ЩЗ. Титри цих антитіл знаходилися у межах норми у 76 хворих (92,7%), вище норми – у 6 пацієнтів (7,3%) (табл. 2).

Узагальнення результатів дослідження маркерів тиреоїдного аутоімунітету показало, що середнє значення позитивного титру АТ-ТГ при ХДЗП було в 2,1 ($p < 0,01$) раза вищим, ніж у практично здорових осіб. Позитивні АТ-МФТ зустрічалися у 4 пацієнтів із ХДЗП, що становило 4,9% від загальної кількості.

В окремих випадках відмічалися лабораторні ознаки гіпотиреозу: зниження концентрації вільних T_3 (у 3,7% обстежених) та T_4 (у 1,2% хворих) нижче норми та зростання ТТГ вище норми (у 3,7%).

Лабораторні ознаки тиреотоксикозу із зростанням вище норми вільного T_3 визначалися у 2,4% обстежених, T_4 у 7,3%, зниженням ТТГ - у 1,2% пацієнтів.

Проведений регресійний аналіз дозволив встановити існування кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану ЩЗ та біохімічними показниками функціонального стану печінки встановив прямий кореляційний зв'язок між: вмістом вільного T_4 та загальним білірубіном ($r=0,429$, $p<0,05$), АСТ ($r=0,503$, $p<0,05$), АЛТ ($r=0,439$, $p<0,05$), коефіцієнтом де Рітіса ($r=0,415$, $p<0,05$) та тимоловою пробою ($r=0,557$, $p<0,05$); активністю АЛТ ($r=0,493$, $p<0,05$), АСТ ($r=0,437$, $p<0,05$), коефіцієнтом де Рітіса ($r=0,517$, $p<0,05$) та значенням загального білірубіну ($r=0,549$, $p<0,05$) із показником вільний T_4 /вільний T_3 ; а також наявність прямого вірогідного кореляційного зв'язку між вмістом АТ-ТГ та біохімічними показниками функціонального стану печінки ($p<0,05$).

Отримані дані вказують на наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом в крові вільного T_3 та загальним білірубіном ($r=-0,486$, $p<0,05$), АСТ ($r=-0,519$, $p<0,05$), АЛТ ($r=-0,468$, $p<0,05$); і тимоловою пробою ($r=-0,546$, $p<0,05$). Поряд із цим встановлено наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку помірної та високої щільності між показником вільний T_3 /вільний T_4 та значенням загального білірубіну крові ($r=-0,519$, $p<0,05$), активністю АСТ; ($r=-0,506$, $p<0,05$) та АЛТ ($r=-0,481$, $p<0,05$), між значенням тимолової проби ($r=-0,372$, $p<0,05$) і коефіцієнтом де Рітіса ($r=-0,496$, $p<0,05$) та показником вільний T_3 /вільний T_4 .

Отже, результати проведеного кореляційного аналізу вказують на взаємозалежність біохімічних показників функціонального стану печінки та тиреоїдного статусу.

Аналіз результатів проведених досліджень дає можливість стверджувати, що в обстежуваних пацієнтів із ХДЗП зниження концентрації вільний T_3 вочевидь є результатом зниження периферичної конверсії вільний T_4 на вільний T_3 , можливо за рахунок утворення менш активного «реверсивного» T_3 , що підтверджується вірогідним зростанням рівня вільний T_4 ($p<0,01$) та ТТГ ($p<0,01$), що може розцінюватися адаптивною реакцією організму за принципом зворотнього зв'язку.

Таким чином, у хворих на ХДЗП відбувається порушення тиреоїдного гомеостазу, що проявляється зниженням рівня T_3 та зростанням конче-

нтрації T_4 за рахунок порушення периферичного монодейодування на тлі підвищення тиреотропної функції гіпофіза та зростання органоспецифічної аутоімунізації тиреоїдними антигенами.

Посилення продукції ТТГ гіпофізом відбувається за принципом зворотнього зв'язку внаслідок пригнічення тиреоїдної функції. Водночас, зміни рівнів тиреоїдних гормонів в межах фізіологічної норми, зменшення співвідношення T_3 до T_4 , ТТ та СТІ, зростання рівня ТТГ та показників співвідношення ТТГ до вільних тиреоїдних гормонів вказує на наявність у досліджуваних пацієнтів «синдрому нетиреоїдної патології» (sick euthyroid syndrome).

Висновки

1. Частота і ступінь збільшення щитоподібної залози у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки за даними пальпації та ультразвукового дослідження не відрізняється від практично здорових осіб, у той час як вузлуотворення зустрічається майже удвічі частіше.

2. У хворих на хронічні дифузні захворювання печінки відбувається порушення тиреоїдного гомеостазу із зниженням концентрації в сироватці крові вільного T_3 і підвищенням вмісту ТТГ та вільного T_4 .

3. Встановлені зміни тиреоїдного гомеостазу при хронічних дифузних захворюваннях печінки можна розглядати як синдром нетиреоїдної патології, що зумовлений порушенням конверсії вільного T_4 в вільний T_3 внаслідок порушення дейодиназної активності в печінці та інших органах, уражених внаслідок основного захворювання.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення особливостей морфофункціональних змін щитоподібної залози у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки.

Література. 1. *Ивашкин В.Т.* Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т.Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. - Т.12., № 1 - С. 4-9. 2. *Макар Р.Д.* Нестача йоду та субклінічна тиреоїдна дисфункція / Р.Д. Макар, О.Р. Макар // Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія — 2004. — №2 (7). — С. 18-21. 3. *Новые рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба* // Міжнар. ендокринолог. ж. — 2007. — № 3. — С. 39-44. 4. *Павлов Ч.С.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч.С. Павлов, Ю.О. Шульпекова, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. - Т. 15, № 2. - С.13-20. 5. *Скрипник І.М.* Клінічна гепатологія / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко — Полтава: Дивосвіт, 2007. — С. 424. 6. *Bates J.M.* Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat / J.M. Bates, D.L. Germain, V.A. Galton // Endocrinology. — 2007. — V.140, - №2. — P. 844-851. 7. *Beckett G.J.* Hormone-nuclear receptor in health and disease. The iodothyronine deiodinases and 5-deiodination / G.J. Beckett // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. -

V.8, - №2. - P. 185-304. 8. *Burman K.D., Wartotsky I.W.* Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill / K.D. Burman, I.W. Wartotsky // *Critical Care Clinics.* - 2007. - V. 17, №1. - P. 43-57. 9. *Silva E.* Thermogenic Mechanisms and Their Hormonal Regulation / E. Silva // *Physiol Rev.* - 2006. - №86. - P. 435 - 464.

ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

К. А. Чимпой

Резюме. Изучены особенности тиреоидного обеспечения организма больных на хронические диффузные заболевания печени. Установлено, что при хронических диффузных заболеваниях печени нарушается тиреоидный гомеостаз. Выявлено увеличение уровня тиреотропного гормона и снижение показателей свободных трийодтиронина и тироксина. Данные изменения тиреоидного гомеостаза можно рассматривать как «синдром эутиреоидной патологии».

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, тиреоидный гомеостаз, тиреоидные гормоны.

THE PECULIARITIES OF THE THYROID HOMEOSTASIS IN THE PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER DISEASES

K. A. Chympoi

Abstract. The peculiarities of the thyroid providence of the organism in patients with chronic diffuse liver disease have been investigated. It was established that in patients with chronic diffuse liver disease thyroid homeostasis was disbalanced. It was discovered the increased level of the hormone and the decrease level of free triiodothyronin and the free thyroxine was revealed. The discovered changes can be summarized as the «euthyroid pathology syndrom».

Key words: chronic diffuse liver diseases, thyroid homeostasis, thyroid hormones.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.117-120.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – доц. В. В. Білокий

© К. А. Чимпой, 2009