

УДК 616.33/36:616.72-007.24]-085-092

**К. А. Чимпой**  
**Н.В. Пашковська**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕНОВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ ЕУТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

**Ключові слова:** хронічні дифузні  
захворювання печінки, тиреоїдний  
гомеостаз, про- та антиоксидант-  
на система, селен.

**Резюме.** Вивчено динаміку показників тиреоїдного гомеостазу, про- та антиоксидантної систем у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки на тлі застосування селеновмісного препарату триовіт. Встановлено, що триовіт у комплексній терапії хворих на хронічні дифузні захворювання печінки сприяє оптимізації тиреоїдного гомеостазу, дозволяє суттєво зменшити продукцію пероксидних форм ліпідів та рівень окиснювальної модифікації білків за рахунок посилення антиоксидантного захисту.

### Вступ

У теперішній час експериментально і клінічно доведений зв'язок між ендокринною системою і печінкою [1,8]. Зміни рівня тиреоїдних гормонів реєструються при хронічних дифузних захворюваннях печінки (ХДЗП), формуючи при цьому характерний синдром «еутиреоїдної патології», визначаючи значною мірою тяжкість основного захворювання [10]. Проте дослідження тиреоїдного статусу за ХДЗП є поодинокими, а отримані авторами результати - суперечливими [10,11].

Важливе значення в збереженні сталості тиреоїдного гомеостазу мають про- та антиоксидантна системи, виникнення дисбалансу серед яких може стати одним із патогенетичних аспектів розвитку та прогресування тиреоїдної дисфункції [9].

Отже, взаємозалежність між функціональним станом щитоподібної залози (ЩЗ) та печінки вказує особливу важливість пошуку лікарських засобів, які володіють поліорганною дією в лікуванні ХДЗП. Перспективними в цьому аспекті представляються селеновмісні препарати, оскільки селен входить до складу йодтироніндейодинази та глутатіонпероксидази, які відіграють важливу роль у сталості тиреоїдного гомеостазу та системи антиоксидантного захисту.

### Мета дослідження

Дослідити динаміку показників тиреоїдного гомеостазу, про- та антиоксидантної систем у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки на тлі застосування селеновмісного препарату триовіт.

### Матеріал і методи

Обстежено 82 хворих на ХДЗП (хронічні гепатити та цирози печінки) віком від 29 до 72 років. Три-

валість захворювання становила від 6 місяців до 19 років. Хворі на хронічний гепатит вірусної етіології, хворобу Вільсона-Коновалова, природжену недостатність  $\alpha 1$ -антитрипсину ( $\alpha 1$ -інгібітора протеїназу), ідіопатичний (генетичний) гемохроматоз, аутоімунний гепатит у дослідження не включалися.

Пацієнти були розподілені на дві групи, репрезентативних за віком, статтю, ступенем активності цитолізу та компенсації цирозу печінки. У першу групу (група порівняння) увійшло 37 хворих на ХДЗП, яким проводилася загальноприйнята терапія (дієтичне харчування №5), гепатопротектори, за потребою - сечогінні препарати, дезінтоксикаційні засоби. Основну групу склали 45 пацієнтів із ХДЗП, які на тлі базисного лікування отримували триовіт по 2 капсули на день зранку та ввечері впродовж 1-го місяця. Діагноз ХДЗП встановлювали на підставі ретельно зібраного анамнезу, загальноприйнятого комплексу клінічно-лабораторних та інструментальних методів дослідження, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози.

Особливості тиреоїдного гомеостазу вивчали за визначенням вмісту в сироватці крові вільного тироксину ( $vT_4$ ), вільного трийодтироніну ( $T_3$ ) та тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом із використанням реактивів «ИммуноФА-ТТГ», «ИФА-Св $T_3$ » та «ИФА-Св $T_4$ -1» (ЗАО «НВО Иммунотех») на аналізаторі імуноферментних реакцій «Уніплан», а також обчисленням коефіцієнтів:  $vT_3/vT_4$ ,  $vT_{4b}/T_3$ , ТТГ/ $vT_3$ , ТТГ/ $vT_4$ , тиреоїдного індексу (ТІ). Периферичну активність тиреоїдних гормонів оцінювали за допомогою сумарного тиреоїдного індексу (СТІ).

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) [2] та за рівнем ОМБ [7]. Стан протирадикального захисту оцінювали за вмістом в крові церулоплазміну [2], активністю каталази (КТ) [3] та показниками глутатіонзалежної системи детоксикації – відновленого глутатіону (ГВ) [5], глутатіонпероксидази (ГП) [4] та глутатіонредуктази (ГР) [2], а також за загальною антиоксидантною активністю (ЗАОА) [6] плазми крові.

Отримані результати оброблені за допомогою програми Biostat із використанням парного критерію Стьюдента.

### Обговорення результатів дослідження

Дослідження показників тиреоїдного гомеостазу (табл. 1) у хворих на ХДЗП встановило вірогідне зниження рівня в  $T_3$  та зростання концентрації в  $T_4$  за рахунок порушення периферичного монодейдування на тлі підвищення тиреотроп-

**Таблиця 1**  
Показники тиреоїдного гомеостазу хворих на хронічні дифузні захворювання печінки в динаміці лікування триовітом ( $M \pm m$ )

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)			
		Базисне лікування (n=37)		Базисне лікування+триовіт (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Тиреотропний гормон, мМО/л	1,78±0,162	2,40±0,163 $P_1 < 0,05$	2,24±0,135 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	2,65±0,162 $P_1 < 0,01$	2,09±0,121 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$
вільний $T_4$ , пмоль/л	15,88±0,894	18,74±0,862 $P_1 < 0,05$	17,98±0,261 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	20,22±0,895 $P_1 < 0,01$	17,33±0,193 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$
вільний $T_3$ , пмоль/л	5,47±0,326	4,74±0,201 $P_1 < 0,05$	4,95±0,102 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	4,80±0,134 $P_1 < 0,05$	5,19±0,065 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
вільний $T_3$ /вільний $T_4$	0,37±0,029	0,28±0,0021 $P_1 < 0,05$	0,29±0,011 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	0,27±0,020 $P_1 < 0,01$	0,32±0,010 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$
вільний $T_4$ /вільний $T_3$	3,19±0,237	4,28±0,281 $P_1 < 0,05$	3,75±0,121 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	4,62±0,319 $P_1 < 0,01$	3,40±0,109 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$
Тиреотропний гормон/вільний $T_3$	0,35±0,040	0,57±0,054 $P_1 < 0,01$	0,49±0,028 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$	0,61±0,053 $P_1 < 0,01$	0,42±0,017 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$
Тиреотропний гормон/вільний $T_4$	0,12±0,011	0,14±0,013 $P_1 > 0,05$	0,13±0,010 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,14±0,0,010 $P_1 > 0,05$	0,12±0,006 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$
Тиреоїдний індекс	13,78±1,301	11,00±0,811 $P_1 > 0,05$	12,83±1,360 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	11,50±1,710 $P_1 > 0,05$	12,19±0,810 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,005$
Сумарний тиреоїдний індекс	247,60±13,610	220,00±5,807 $P_1 < 0,05$	227,80±4,419 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	224,20±7,879 $P_1 > 0,05$	237,20±2,206 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,05$

**Примітки.** n – кількість спостережень;  $P_1$  – вірогідність змін щодо контролю;  $P_2$  – вірогідність змін щодо показника до лікування;  $P_3$  – вірогідність змін щодо групи порівняння

Показники антиоксидантної системи у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки в динаміці лікування триовітом (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)			
		Базисне лікування (n=37)		Базисне лікування+триовіт (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Малоновий альдегід, мкмоль/л	11,26±0,509	14,57±0,408 P <sub>1</sub> <0,001	13,52±0,215 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05	14,68±0,434 P <sub>1</sub> <0,001	12,97±0,174 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05
ОМБ, од.опт.густ./мл	1,12±0,069	1,64±0,076 P <sub>1</sub> <0,001	1,35±0,042 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,01	1,68±0,072 P <sub>1</sub> <0,001	1,24±0,032 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05
Глутатіон відновлений, мкмоль/мл	1,01±0,06	0,49±0,018 P <sub>1</sub> <0,001	0,59±0,031 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	0,47±0,017 P <sub>1</sub> <0,001	0,67±0,026 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01 P <sub>3</sub> <0,05
Глутатіонпероксидаза (нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв)	155,1±4,936	106,2±4,24 P <sub>1</sub> <0,001	125,3±4,18 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	104,6±4,45 P <sub>1</sub> <0,001	137,1±4,09 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05
Глутатіонредуктаза (мкмольНАДФ <sub>2</sub> на 1 г Нв за 1 хв)	5,37±0,081	3,06±0,219 P <sub>1</sub> <0,001	3,99±0,186 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	2,81±0,167 P <sub>1</sub> <0,001	4,44±0,121 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05
Каталаза (мкмоль/хв ·л)	32,55±0,3	25,81±0,417 P <sub>1</sub> <0,001	27,93±0,729 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	25,91±0,737 P <sub>1</sub> <0,001	29,39±0,399 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01 P <sub>3</sub> >0,05
Церулоплазмін (мг/л)	215,6±10,94	342,5±14,93 P <sub>1</sub> <0,001	284,0±14,62 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,01	359,4±13,88 P <sub>1</sub> <0,001	253,2±14,93 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> >0,05
Загальна антиоксидантна активність плазми крові, (%)	91,93±0,52	83,62±0,956 P <sub>1</sub> <0,001	87,75±0,760 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	81,41±1,749 P <sub>1</sub> <0,001	89,04±0,630 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> >0,05

**Примітки.** n – кількість спостережень; P<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; P<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо показника до лікування; P<sub>3</sub> – вірогідність змін щодо групи порівняння

ної функції гіпофіза. Як підтвердження цього припущення відмічалось вірогідне зменшення показника вT<sub>3</sub>/вT<sub>4</sub> із відповідним зростанням показника вT<sub>4</sub>/вT<sub>3</sub>.

Водночас у більшості обстежених значення досліджуваних показників не виходило за межі норми, у 6,5% відмічалось зниження рівня вT<sub>3</sub>, у 5,6% - перевищували та 1,9% - знижувалися нижче нормальних значень вміст вT<sub>4</sub>. Рівень ТТГ перевищував нормальні значення у 3,7%, був нижче норми – у 1,9% випадків.

Результати дослідження впливу триовіту на показники тиреоїдного гомеостазу при курсовому призначенні хворим ХДЗП наведені в табл. 1.

Після проведеного лікування в основній групі пацієнтів спостерігалось вірогідне (P<0,05) зменшення вмісту ТТГ у сироватці крові на 21,1% порівняно з вихідним значенням, у той час як у групі порівняння відмічалась тільки невірогідна тенденція до зниження цього показника.

Концентрація вT<sub>3</sub> вірогідно зростала тільки в пацієнтів основної групи - на 8,1% (P<0,05), у той

час як у групі порівняння зазнавала лише тенденції до підвищення. Вміст в  $T_4$  в динаміці лікування вірогідно зменшувався тільки в основній групі на 14,2% ( $P < 0,001$ ).

Застосування триовіту на тлі базисної терапії сприяло покращанню периферичного дейодування  $T_4$  у  $T_3$ . Як наслідок, вірогідно зменшилося значення показника в  $T_4/v T_3$  на 12,3% ( $P < 0,05$ ) у групі хворих, що отримували базисну терапію, в основній групі - на 26,4% ( $P < 0,001$ ), значення в  $T_3/v T_4$  вірогідно зростало тільки на тлі призначення триовіту ( $P < 0,05$ ).

На 31,1% ( $P < 0,05$ ) зменшувалося значення показника ТТГ/ $v T_3$  на тлі прийому триовіту проти зниження на 7,1% ( $P < 0,001$ ) у групі порівняння. Показник ТТГ/ $v T_4$  вірогідно зменшувався тільки в основній групі після призначеного курсу лікування.

Слід також зазначити, що в обох групах спостерігалася тенденція до зростання значення ТІ та СТІ, проте ці зміни не були статистично значущими.

ХДЗП супроводжувалися посиленням процесів пероксидації на тлі розбалансування системи антиоксидантного захисту, що проявлялося вірогідним зростанням у плазмі крові рівня МА, ОМБ, збільшенням рівня церулоплазміну та зниженням активності КТ, ГР, ГП, вмісту ГВ та ЗАОА (табл. 2).

Найбільш виражений ефект відновлення стану прооксидантної системи спостерігався в пацієнтів, які отримували в складі комплексної терапії триовіт. Ступінь ОМБ зазнавав найбільш помітних змін, знижуючись в основній групі на 26,1% ( $P < 0,001$ ) проти 17,6% у групі порівняння ( $P < 0,01$ ). Концентрація МА зазнавала вірогідних змін тільки в основній групі, знижуючись на 11,6% ( $P < 0,001$ ) проти 7,3% ( $P > 0,05$ ) у групі порівняння.

Після проведеного лікування в основній групі пацієнтів спостерігалася вірогідне зростання активності ферментів глутатіону: ГП - на 31,1% ( $P < 0,001$ ), ГР - на 58,1% ( $P < 0,001$ ) порівняно з вихідними значеннями, в групі порівняння - на 17,9% ( $P < 0,05$ ) та на 30,3% ( $P < 0,05$ ) відповідно.

Вміст ГВ вірогідно збільшувався у пацієнтів обох груп: на 42,6% ( $P < 0,001$ ) в основній групі та на 20,5% ( $P < 0,05$ ) в групі порівняння.

ЗАОА вірогідно зростала на 4,9% ( $P < 0,05$ ) на тлі базисної терапії та на 9,4% ( $P < 0,05$ ) в основній групі.

Після проведеного лікування в основній групі пацієнтів спостерігалася вірогідне зниження рівня церулоплазміну на 29,5% порівняно з вихідним значенням ( $P < 0,05$ ) проти 17,0% ( $P < 0,01$ ) в групі порівняння.

Активність КТ вірогідно зростала на 13,4% ( $P < 0,01$ ) на тлі застосування триовіту та на 8,2% ( $P < 0,05$ ) на тлі базисної терапії.

Оптимізація показників тиреоїдного гомеоста-

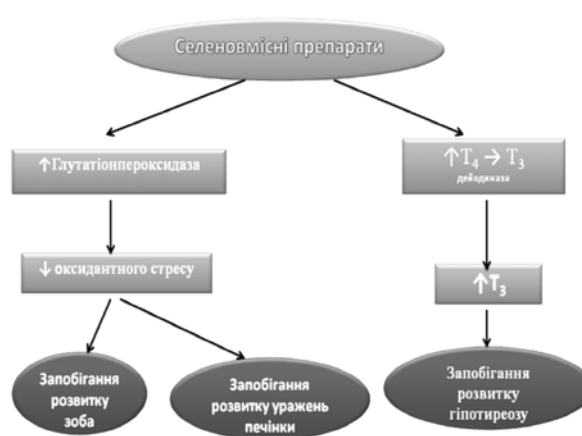


Рис. Механізм протекторної дії триовіту

зу та показників про- та антиоксидантної систем на тлі застосування триовіту, на нашу думку, пов'язана з активацією системи дейодиназ та глутатіонпероксидази, складовою частиною яких є селен (рис.).

Таким чином, селеновмісний препарат триовіт виявляє високу ефективність у корекції порушень тиреоїдного гомеостазу у хворих на ХДЗП.

## Висновки

1. У хворих на хронічні дифузні захворювання печінки відбувається порушення тиреоїдного гомеостазу у вигляді зниження вмісту в сироватці крові вільного  $T_3$ , підвищенням вмісту тиреотропного гормону та вільного  $T_4$ . Застосування в комплексному лікуванні хворих селеновмісного препарату триовіт сприяє вірогідному підвищенню вмісту вільного трийодтироніну на тлі зниження вмісту тиреотропного гормону і вільного тироксину.

2. Хронічні дифузні захворювання печінки супроводжуються порушенням рівноваги про- та антиоксидантної систем плазми крові, що проявляється посиленням процесів пероксидації на тлі розбалансування системи антиоксидантного захисту. Застосування в комплексній терапії хворих триовіту дозволяє суттєво зменшити продукцію пероксидних форм ліпідів та ступінь окиснювальної модифікації білків на тлі посилення антиоксидантного захисту із вірогідним зниженням рівня церулоплазміну, зростанням активності каталази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, рівня відновленого глутатіону та загальної антиоксидантної активності плазми крові.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень буде продовження вивчення патогенетичних особливостей порушень тиреоїдного гомеостазу за хроніч-

них дифузних захворювань печінки з метою з'ясування механізмів їх виникнення і прогресування та обґрунтування удосконаленої методики корекції та профілактики.

**Література.** 1. *Ивашкин В.Т.* Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т.Ивашкин, А.О.Буеверов // Рос. журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. - Т.12., № 1 – С. 4–9. 2. *Колб В.Г.*, Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 290 с. 3. *Королюк М.А.*, Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И., Иванов, И.Г. Майорюв // Лабор. дело. - 1988. - №1. - С. 16-18. 4. *Мецишен И.Ф.* Метод определения активности глутатионтранс퍼оксидазы в крови / И.Ф. Мецишен // Применение ферментов в медицине. - Симферополь, 1987. - С.135. 5. *Мецишен И.Ф.* Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония / И.Ф. Мецишен, И.В. Петрова // Укр. биохим. ж. - 1983. - Т.55, №5. - С. 571–573. 6. *Мецишен И.Ф.* Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мецишен, В.П. Пішак, В.П. Польовий // Бук. мед. вісник. 2007. Т.11, №3. С. 165-167. 7. *Мецишен І.Ф.* Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові / І.Ф. Мецишен // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т. 2, №1. - С.156-158. 8. *Скрипник І.М.* Клінічна гепатологія / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. — Полтава: Дивосвіт, 2007. — С. 424. 9. *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. 10. *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. 11. *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.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ  
ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА  
ЭУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

*К. А. Чимпой, Н. В. Паишкова*

**Резюме.** Изучена динамика показателей тиреоидного гомеостаза, про- и антиоксидантной системы у больных хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне использования селенсодержащего препарата «Триовит». Установлено, что триовит в комплексной терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени способствует оптимизации тиреоидного гомеостаза, позволяет существенно уменьшить продукцию пероксидных форм липидов и степень окислительной модификации белков за счет усиления антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, тиреоидный гомеостаз, тиреоидные гормоны, про- и антиоксидантная система, селен.

**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF USING  
SELENIUM-CONTAINING DRUGS FOR THE  
MANAGEMENT EUTHYROID SYNDROME  
PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC  
DIFFUSE LIVER DISEASES**

*К. А. Чимпой, Н. В. Паишкова*

**Abstract.** The dynamics of indicators of thyroid homeostasis, pro-and antioxidant system in patients with chronic diffuse liver diseases using of selenium-containing drug “Trioovit” has been studied. It has been established, that Trioovit in the complex treatment of patients with chronic diffuse liver disease contributes to optimizing thyroid homeostasis can significantly reduce the production of peroxide forms of lipids and the degree of oxidative modification of proteins by enhancing antioxidant protection.

**Key words:** chronic diffuse liver disease, thyroid homeostasis, thyroid hormones, pro-and antioxidant system, selenium.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.121-125.*

*Надійшла до редакції 25.10.2010*

*Рецензент – проф. І. І. Заморський*

*© К. А. Чимпой, Н.В. Паишкова, 2010*