

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Корекція функціонального стану печінки в пацієнтів з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(5):499-502. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142687

Резюме. У лекції висвітлено взаємозв'язок між автоімунними захворюваннями щитоподібної залози й функціональним станом печінки. Обґрунтована доцільність призначення урсодезоксихолевої кислоти (препарат Урсофальк) у комплексній терапії пацієнтів з дифузним токсичним зобом та автоімунним тиреоїдитом. Власний досвід застосування препарату Урсофальк при такій патології дозволяє рекомендувати прийом препарату у дозі 15 мг на 1 кг маси тіла за добу, розподілений на три прийоми, упродовж трьох місяців.

Ключові слова: щитоподібна залоза; автоімунні захворювання; урсодезоксихолева кислота

Серед ендокринних захворювань тиреоїдна патологія трапляється досить часто, за даними ВООЗ, від неї страждає 7 % населення земної кулі. За прогнозами фахівців, тенденція до збільшення числа захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) зберігатиметься в найближчі роки. Це обумовлено бурхливим ростом промислового виробництва й забрудненням довкілля промисловими й радіоактивними відходами, змінами мікроелементного складу ґрунту, спадковою схильністю [1]. Морфофункціональний стан ЩЗ залежить безпосередньо від антропогенних чинників і є маркером екологічного неблагополуччя конкретного регіону. У промислово розвинених країнах зростання частоти автоімунної тиреоїдної патології прямо пропорційне забрудненню довкілля [2]. Фундаментальна роль печінки в метаболічних процесах і її тісний зв'язок з органами ендокринної системи обумовлюють її ураження при патології ЩЗ.

До автоімунної тиреоїдної патології належать хвороба Грейвса (дифузний токсичний зоб, ДТЗ) і автоімунний тиреоїдит (АІТ).

Дифузний токсичний зоб — автоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону, клінічно проявляється ураженням ЩЗ із розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією (ендокринна офтальмопатія, претибіальна мікседема, акропатія).

Тиреотоксикоз супроводжується численними порушеннями в роботі всіх органів і систем, що обумовлено різноманітними ефектами тиреоїдних гормонів із появою мультиорганних уражень. У першу чергу вражаються серцево-судинна, травна система (тиреотоксичний гепатоз), центральна нервова система, орган зору, репродуктивна система та інші органи [3].

Проблеми з виробленням таких гормонів, як тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3), впливають на процеси метаболізму, у тому числі на функціонування гепатоцитів. Ці порушення, у свою чергу, впливають на метаболічні процеси в печінці за участю тиреоїдних гормонів. При нормальному функціонуванні печінка перетворює тиреоїдні гормони на їх активніші форми. Тому від функціонального стану печінки безпосередньо залежить гормональний баланс.

У печінці при тиреотоксикозі розвиваються уражені функціональні й структурні зміни. Печінка метаболізує T_4 шляхом окислювального дезамінування, дейодування, кон'югації й екскреції його в жовч. За даними різних авторів, при тиреотоксикозі в печінці розвивається жирова дистрофія та інші ускладнення.

При експериментальному тиреотоксикозі спостерігається поступове збільшення розмірів і маси печінки — майже вдвічі порівняно з нормою. При

гістологічному дослідженні виявляють дифузний перисинусоїдальний і периваскулярний набряк, атрофію й стоншування балок, дифузну гідропічну дистрофію гепатоцитів, численні вогнища цитолізу з утворенням порожнин, вогнищеву й дифузну лімфогістіоцитарну інфільтрацію строми печінки, посилення репаративних процесів, проліферацію фібробластів, посилення фібрилогенезу з розвитком фіброзу [4]. При імуногістохімічному дослідженні виявлено підвищення проліферативної активності гепатоцитів з експресії протеїну Ki-67, а також підвищення експресії маркера апоптозу P-53. Описані імуногістохімічні й гістологічні зміни характерні для тиреоїдної гепатопатії.

У практиці лікарів ураження печінки при ДТЗ у більшості випадків обмежується безсимптомною зміною лабораторних показників і набагато рідше набуває клінічного втілення. Частота біохімічних відхилень у пацієнтів з уперше діагностованим ДТЗ досягає 45–90 % [5], і уточнення тиреоїдного статусу визнається виправданим при підвищенні печінкових ферментів нез'ясованої етіології [6]. Клінічно значимі випадки ураження печінки на тлі гіпертиреозу висвітлені дослідниками [7], які узагальнили відомості про 8 випадків, 2 з яких завершилися летальним наслідком, а один потребував трансплантації печінки. Із восьми описаних випадків у двох мав місце автоімунний гепатит, у трьох — медикаментозний гепатит, індукований пропілтіоурацилом, і в трьох — власне тиреотоксикоз.

Клінічні спостереження підтверджують, що у 27 % хворих на тиреотоксикоз підвищується рівень аспартатамінотрансферази й у 37 % — рівень аланінамінотрансферази. У деяких випадках такі пацієнти можуть страждати від некрозів і фіброзів, причому іноді печінкова недостатність розвивається блискавично.

Захворювання печінки у хворих на ДТЗ можуть виступати в трьох варіантах: медикаментозні гепатити, що розвиваються у відповідь на прийом тиреостатичних препаратів, супутні автоімунні захворювання печінки і, зрештою, гепатопатії як безпосередній прояв тиреотоксикозу [8]. Гепатотоксичність тиреостатиків проявляється менше ніж у 0,5 % випадків [9] і частіше пов'язана із застосуванням пропілтіоурацилу, ніж метимазолу, що здебільшого метаболізується нирками. Описані випадки токсичного гепатиту й на тлі лікування радіоактивним йодом [10]. Універсальна автоімунна природа патологічного процесу пояснює випадки поєднання хвороби Грейвса з автоімунним гепатитом [11] і первинним біліарним цирозом [9].

Із трьох варіантів ураження печінки при тиреотоксикозі лише останній може розглядатися в контексті патогенного впливу тиреоїдних гормонів. Механізм розвитку тиреотоксичного гепатиту пояснюється диспропорцією між кровопостачанням і метаболічними витратами печінки, що виникає за умов підвищеного серцевого викиду [12]. Правошлуночкова серцева недостатність, спричинена тиреогенною міокардіодистрофією, може посилити

ураження печінки. Також триває обговорення концепції прямої токсичної дії надлишку гормонів ЩЗ на печінку [13].

Описаний клінічний випадок тиреотоксичного гепатиту [14], що розвинувся на тлі хвороби Грейвса, ускладненого набряково-асцитичним синдромом і гіпербілірубінемічною кризою. Супутня тиреогенна міокардіодистрофія з кардіомегалією і фібриляцією передсердь утруднювала діагностику й потребувала виключення «кардіогенної печінки». Автори звертають увагу на ізольоване підвищення концентрації вільного T_4 при початково знижених рівнях загальних T_4 і T_3 . Очевидно, виражене зниження білково-синтетичної функції (факт гепатодепресії був підтверджений лабораторно) призвело до зниження синтезу білків — переносників тиреоїдних гормонів, і тільки рівень вільного (не зв'язаного з білками) T_4 виявився інформативним. Показово, що на тлі корекції функціонального стану печінки концентрації загальних T_4 і T_3 підвищилися, що побічно свідчило про нормалізацію функції печінки.

Як відомо, тиреотоксикоз також тісно пов'язаний з інсуліновою резистентністю (ІР). Тиреоїдні гормони і тиреотропний гормон впливають на глюкозний гомеостаз, функціонування панкреатичних островців і секрецію ними інсуліну [7]. Підвищення рівня тиреоїдних гормонів при тиреотоксикозі призводить до підвищення абсорбції глюкози в шлунково-кишковому тракті, посилення глюконеогенезу і глікогенолізу, підвищення викиду глюкози печінкою, що, у свою чергу, спричиняє гіперглікемію, гіперінсулінемію й ІР. Як бачимо, підвищення рівня тиреоїдних гормонів може бути одним із патогенетичних чинників розвитку ІР, унаслідок чого цей показник слід враховувати при обстеженні пацієнтів із метаболічними порушеннями. Разом з цим у плазматичній мембрані гепатоцитів підвищується кількість інсулінонезалежних глюкозних GLUT2-транспортерів, що призводить до посилення викиду синтезованої *de novo* глюкози в кровотік. Надлишок тиреоїдних гормонів впливає не лише на продукцію глюкози печінкою, але й на її утилізацію тканинами. Однак механізми цього остаточно не з'ясовані. Показано, що швидкість захоплення глюкози тканинами за умов гіпертиреозу помітно підвищується, особливо в скелетних м'язах, що багато в чому пов'язано з підвищенням стимульованої інсуліном швидкості окислення глюкози. Ще однією можливою причиною розвитку ІР за умов гіпертиреозу є активація тиреоїдними гормонами експресії чинників запалення — фактора некрозу пухлини α й інтерлейкіну-6 в адипоцитах.

Причиною ІР можуть бути не лише гіпертиреїдні, але і гіпотиреоїдні стани, що виникають при АІТ [2].

Результати спостережень показують, що хворі на хронічний гепатит, спричинений цирозом печінки, або автоімунний гепатит частіше страждають від автоімунних захворювань ЩЗ. Так, до 25 % хворих з діагнозом АІТ страждають від первинного біліарного цирозу, 12 % хворих із тим же діагнозом хворі-

ють на автоімунний гепатит [8]. Серед пацієнтів із первинним склерозуючим холангітом поширені як АІТ, так і хвороба Грейвса. Лікування вірусного гепатиту альфа-інтерфероном підвищує ризик розвитку тиреотоксикозу й гіпотиреозу, тому при такому методі лікування рекомендовано раз на 3–6 місяців контролювати функціональний стан ЩЗ.

Отже, наявні переконливі докази того, що між автоімунною патологією ЩЗ і функціональним станом печінки існує тісний взаємозв'язок, причому можна розглядати порушення балансу тиреоїдних гормонів (гіпер- або гіпотиреоз) як відправну точку розвитку ІР, з одного боку, і патології печінки, з іншого боку.

Зазвичай виявлені на ранніх стадіях проблеми з функціональним станом печінки добре піддаються лікуванню. Тому людям, які страждають від автоімунних захворювань ЩЗ, рекомендуються курси гепатопротекторів — фармакологічних препаратів, що захищають печінку й відновлюють її нормальне функціонування.

При цьому в комплексному лікуванні автоімунної патології ЩЗ ефективним є застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) як ефективного цито- і гепатопротектора. УДХК має плейотропні властивості, що визначають її ефективність у корекції функціонального стану печінки: цитопротективні відносно гепатоцитів, антиоксидантні й антифібротичні.

Основні перспективи для застосування УДХК відкриваються за умов лікування коморбідної або поєднаної патології, передусім поєднаного перебігу хвороб печінки, жовчного міхура, ендокринної й серцево-судинної системи, особливо при автоімунній патології ЩЗ. Систематичний огляд 12 рандомізованих клінічних досліджень (7 досліджень — монотерапія УДХК, 5 — комбінація з іншими препаратами; усього 1160 пацієнтів) продемонстрував, що монотерапія УДХК призводила до покращання функції печінки в 5 дослідженнях і зменшувала вираженість стеатозу й фіброзу — у двох. У свою чергу, усі 5 досліджень, у яких оцінювалася ефективність комбінації УДХК з іншими препаратами, продемонстрували істотне покращання функціональних печінкових показників, при цьому у двох із них констатовано зменшення стеатозу й запалення за даними гістології [15].

Серед лікарських препаратів УДХК відзначаємо Урсофальк, що виробляється в Німеччині. На сьогодні Урсофальк — стандарт терапії холестатичних захворювань печінки з автоімунним компонентом. Інші лікарські засоби, що містять УДХК, є аналогами й можуть мати відмінності у профілі як ефективності, так і безпеки. Схема прийому препарату Урсофальк на тлі автоімунної патології ЩЗ (ДТЗ і/або АІТ): 13–15 мг на 1 кг маси тіла за добу в 3 прийоми. Тривалість лікування — до 6–12 місяців і більше. При добрій переносимості дозу можна збільшити до 25–30 мг на 1 кг маси тіла на добу.

До безперечних переваг УДХК слід віднести опосередковану антифібротичну дію, велику доказову базу (рівень доказів А-В), практично повну

відсутність побічних ефектів на тлі тривалого застосування. Так, на тлі лікування УДХК встановлено зниження рівня імунореактивного інсуліну й стеатозу в осіб з ІР [16], що пов'язано з гіпохолестеринемією, антиоксидантною й імуномодулюючою дією УДХК, покращанням чутливості рецепторів периферичних тканин до інсуліну, здатністю УДХК знижувати інтенсивність апоптозу.

Отже, патогенетично доцільним є призначення УДХК у комплексній терапії пацієнтів з автоімунною патологією ЩЗ (ДТЗ і АІТ), що сприяє інгібуванню проявів синдромів цитолізу й холестази, зменшенню вираженості дисліпідемії, ІР, стеатозу печінки. Медикаментозна терапія порушень функціонального стану печінки в таких хворих має виконувати два завдання: підвищення чутливості тканин до інсуліну й зменшення ступеня ураження печінки.

Тому для запобігання гепатотоксичному ефекту терапії тиреостатиками пацієнтам із ДТЗ власний досвід застосування препарату Урсофальк дозволяє рекомендувати прийом препарату в дозі 15 мг на 1 кг маси тіла на добу, розподілений на три прийоми. При цьому тривалість такого лікування досягає трьох місяців.

За наявності супутньої патології печінки доцільний прийом препарату Урсофальк у дозі 13–15 мг/кг маси тіла впродовж шести місяців із щоквартальним контролем показників функціонального стану печінки. При добрій переносимості дозу можна збільшити до 25–30 мг на 1 кг маси тіла на добу.

References

1. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th ed.* JB Lippincott-Raven: Philadelphia; 2005. 398-496 pp.
2. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):687-96. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
4. Pasyechko NV, Kuleshko II, Kulchinska VM, et al. Ultrastructural liver changes in the experimental thyrotoxicosis. *Pol J Pathol*. 2017;68(2):144-147. doi: 10.5114/pjp.2017.69690.
5. Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. *Thyroid*. 2008;18(3):283-287. doi:10.1089/thy.2007.0189.
6. Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):553-563. doi:10.1016/j.bpg.2013.06.014.
7. de Campos Mazo DF, de Vasconcelos GB, et al. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:9-17. doi: 10.2147/CEG.S39358.
8. Khemichian S, Fong TL. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011;7(5):337-339.
9. Shetty S, Rajasekaran S, Venkatakrishnan L. Grave's disease and primary biliary cirrhosis — an unusual and challenging

association. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):66-67. doi:10.1016/j.jceh.2013.08.001.

10. Jhummon NP, Tohooloo B, Qu S. Iodine-131 induced hepatotoxicity in previously healthy patients with Grave's disease. *Thyroid Res.* 2013;6:4. doi:10.1186/1756-6614-6-4.

11. Sarkhy A, Persad R, Tarnopolsky M. Muscle weakness in a girl with autoimmune hepatitis and Graves' disease. *Eur J Pediatr.* 2009;168(2):241-243. doi:10.1007/s00431-008-0738-6.

12. Barzilay-Yoseph L, Shabun A, Shilo L, Hadary R, Nabriski D, Kitay-Cohen Y. Thyrotoxic hepatitis. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(7):448-450.

13. Breidert M, Offensperger S, Blum HE, Fischer R. Weight loss and severe jaundice in a patient with hyperthyroidism. *Z Gastroenterol.* 2011;49(9):1267-1269. doi:10.1055/s-0029-1246059.

14. Pikulev DV, Klemenov AV. Thyrotoxic hepatitis. *Problemi Endocrinologii.* 2017;63(1):46-50. doi: 10.14341/probl201763137-41. (in Russian).

15. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140.

16. Zhuravleva LV, Krivonosova EM. Comparative characteristics of hepatoprotective drugs

17. is the key for their rational use. *Sucasna gastroenterologia.* 2013;4(72):93-101. (in Russian).

Отримано 03.08.2018 ■

Паньків В.І.

Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

Коррекция функционального состояния печени у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы

Резюме. В лекции освещена взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и функциональным состоянием печени. Обоснована целесообразность назначения урсодезоксихолевой кислоты (препарат Урсофальк) в комплексной терапии пациентов с диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом.

Собственный опыт применения препарата Урсофальк при такой патологии позволяет рекомендовать прием препарата в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки, распределенной на три приема, на протяжении трех месяцев.

Ключевые слова: щитовидная железа; аутоиммунные заболевания; урсодезоксихолевая кислота

V.I. Pankiv

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Correction of liver functional state in patients with autoimmune thyroid diseases

Abstract. The lecture describes the correlation between autoimmune thyroid diseases and liver functional state. The comprehensive method for the treatment of these patients using ursodeoxycholic acid (Ursosalk) is described. Author's experience of Ursosalk application allows recommending the prepa-

ration at a dose 15 mg/kg body weight daily divided into three doses, during three months, in patients with autoimmune thyroid diseases.

Keywords: thyroid gland; autoimmune diseases; ursodeoxycholic acid