



О. В. Колеснікова, А. В. Потапенко, Т. А. Лавренко

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## Вікові та гормонально-метаболичні особливості пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом

**Мета** — встановити вікові та гормонально-метаболичні особливості пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом (СГТ).

**Матеріали та методи.** В дослідженні взяли участь 185 пацієнтів із НАЖХП, яких розподілили на дві групи: 1-ша група — 57 хворих на НАЖХП, 2-га — 128 хворих на НАЖХП у поєднанні із СГТ. Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-біохімічне, імуноферментне та інструментальне дослідження.

**Результати.** На ранніх етапах формування СГТ у хворих на НАЖХП при рівні тиреотропного гормону (ТТГ) > 4 мкМО/мл спостерігаються статистично значущі зміни показників ліпідного і вуглеводного профілю та функціонального стану печінки порівняно з хворими, у котрих вміст ТТГ < 4 мкМО/мл. Глибина гормонально-метаболичних змін впливає на перебіг НАЖХП за наявності СГТ та призводить до формування внутрішньоклітинного холестазу. У пацієнтів із НАЖХП у поєднанні із СГТ молодше 50 років формуються метаболичні зміни, які залежать від вмісту ТТГ, зокрема має місце статистично значуще ізольоване підвищення рівня  $\gamma$ -глутамілтранспептидази. У хворих віком понад 50 років домінують порушення вуглеводного профілю на тлі прогресуючих змін у тканині печінки.

**Висновки.** Оскільки дисфункція щитоподібної залози впливає на темп формування та прогресування НАЖХП у осіб молодше 50 років, важливе значення має проведення ранніх профілактичних заходів для запобігання старінню судин, розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, субклінічний гіпотиреоз, вік, гормонально-метаболичні особливості.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) взаємозв'язана з гормональними та метаболичними чинниками ризику, маркерами серцево-судинних захворювань (ССЗ) і підвищує ризик розвитку та прогресування кардіоваскулярних ускладнень. Особливістю сучасного пацієнта є наявність двох коморбідних станів та більше, що зумовлює велику частоту хронізації загального патологічного процесу і високий ступінь ризику виникнення ускладнень, які призводять до інвалідності та летального наслідку. У пацієнтів з НАЖХП мають місце ендокринопатії, найпоширенішою з яких є гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту [5, 7, 9]. Аутоімунні захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) — основний вияв її дисфункції в розвине-

них країнах, що спричинено генетичними та екологічними чинниками (інфекції, тютюнокуріння, йод-залежний статус). За даними епідеміологічних досліджень, поширення субклінічного гіпотиреозу (СГТ) становить 10–12% у загальній популяції.

За даними The Rotterdam Study, 28% хворих на НАЖХП мають ознаки СГТ [3]. Це зумовлює пошук спільних патогенетичних механізмів, які спричиняють формування атерогенної дисліпідемії як можливого чинника ризику розвитку атеросклерозу та збільшення кількості випадків смерті від ССЗ. Атерогенна дисліпідемія виникає при СГТ і на ранніх стадіях НАЖХП та характеризується підвищенням рівня ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ), ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ). Вона також може розвинути внаслідок дефіциту тиреоїдних

гормонів, що призводить до зменшення кількості рецепторів ЛПНГ у печінці, зниження екскреції холестерину (ХС) в печінці, а потім — до підвищення рівня ЛПНГ та ЛПДНГ. Поєднаний перебіг СГТ і НАЖХП збільшує кардіоаскулярний ризик, що спричиняє розвиток ускладнень з боку серцево-судинної системи та негативно впливає на якість життя хворого.

G. Targher та співавт. у дослідженні за участю великої когорти пацієнтів виявили зв'язок між гормонами ЩЗ та активністю ферментів печінки у сироватці крові, зокрема між тиреотропним гормоном (ТТГ), аланінамінотрансферазою (АЛТ) і  $\gamma$ -глутамілтранспептидазою (ГТП) [15]. Дані масштабного популяційного дослідження SHIP (Німеччина) підтвердили наявність обернено пропорційного зв'язку між концентраціями тироксину (Т4) і АЛТ у хворих на НАЖХП [16]. У дослідженні за участі 4648 пацієнтів G. E. Chung та співавт. виявили наявність НАЖХП (за результатами ультразвукового дослідження (УЗД) та підвищеної активності АЛТ) як при маніфестному (36,3%), так і при субклінічному гіпотиреозі (29,9%) [5]. Установлено, що ультразвукові ознаки НАЖХП трапляються у третини пацієнтів з гіпотиреозом і СГТ.

Останніми роками увагу приділяють не лише поєднаному перебігу захворювань, які взаємно обтяжують одне одного, а й ранньому виявленню предикторів, які спричиняють маніфестацію клініко-патогенетичних виявів захворювання. З них вік хворого є чинником, який не лише зумовлює прогресування захворювання, а і пришвидшує загальний темп старіння. В цьому аспекті вивчення основних гормонально-метаболічних змін залежно від віку у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні із СГТ є актуальним.

Мета роботи — встановити вікові та гормонально-метаболічні особливості пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом.

### Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 185 пацієнтів із НАЖХП, яких розподілили на дві групи: 1-ша група — 57 хворих на НАЖХП, 2-га — 128 хворих на НАЖХП у поєднанні із СГТ. Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-біохімічне, імуноферментне (в лабораторії біохімічних та імуноферментних методів дослідження ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України») та інструментальне дослідження.

Критерії залучення в дослідження: 1) вік пацієнтів — від 18 до 69 років; 2) підтверджений діагноз СГТ (дворазове з інтервалом 3 або 6 міс вияв-

лення рівня ТТГ  $> 4$  мкМО/мл (тобто перевищення верхньої межі референсного діапазону) за нормального вмісту Т4 (10,3–24,5 пмоль/л) і трийодтироніну (Т3, 2,3–6,3 пг/мл); 3) верифікований стеатоз печінки; 4) наявність одного чинника ризику або більше: артеріальна гіпертензія 1–2 ступеня, тютюнокуріння, дисліпідемія, дисглікемія, надлишкова маса тіла або ожиріння; 5) підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Діагноз НАЖХП установлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014) [1], рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) [6], Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [6]. Субклінічний гіпотиреоз діагностували відповідно до рекомендацій Європейської тиреологічної асоціації (2013) [14].

Вік пацієнтів — від 32 до 70 років, медіана — 54,9 року. Середня тривалість НАЖХП —  $(7,7 \pm 2,0)$  роки.

Аналіз розподілу хворих за віком відповідно до міжнародної класифікації вікових періодів виявив, що більшість хворих на НАЖХП з/без СГТ належали до вікової групи 40–59 років —  $(61,4 \pm 6,4)$  та  $(69,5 \pm 4,1)$  % відповідно. На частку пацієнтів із НАЖХП у поєднанні із СГТ віком 50–59 років припадало  $(49,2 \pm 4,4)$  %, на частку осіб з ізольованою хворобою печінки —  $(17,5 \pm 5,0)$  %. Це стало підставою для аналізу даних у двох вікових категоріях: молодше та старше 50 років.

Антропометричне дослідження проводили з визначенням таких показників, як зріст та індекс маси тіла (ІМТ). Останній обраховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{Маса тіла} : \text{Зріст}^2.$$

Вимірювання обводу талії проводили на рівні пупка.

У всіх пацієнтів ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalayer визначали рівень загального ХС (ЗХС), ХС ЛПВГ і тригліцеридів (ТГ) з використанням набору реактивів Human (Німеччина). Вміст ХС у складі ХС ЛПДНГ розраховували за формулою W. T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНГ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВГ} - \text{ТГ} : 2,22.$$

Концентрацію ХС у складі ЛПДНГ визначали за формулою

$$\text{ХС ЛПДНГ} = \text{ТГ} : 2,22.$$

Для оцінки вуглеводного обміну досліджували рівень глюкози натще глюкозооксидазним методом. Як інформативний метод глікемічного контролю застосовували визначення вмісту глі-

козильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ , %) з використанням набору реактивів Human (Німеччина). Концентрацію інсуліну (реактиви DRG Instruments GmbH, Німеччина) в сироватці крові натще досліджували імуноферментним методом на напівавтоматичному імуноферментному мікропланшетному аналізаторі ImmunoChem-2100 (High Technology Inc., США).

Найбільш інформативні для НАЖХП показники функціонального стану печінки (АСТ, аланінамінотрансфераза (АЛТ)), ГГТП, лужна фосфатаза (ЛФ), білірубін) визначали стандартними методиками за допомогою ферментативного методу на біохімічному аналізаторі Humalyzer.

Для верифікації діагнозу СГТ на тлі аутоімунного тиреоїдиту досліджували концентрацію ТТГ, вільного Т4 у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реактивів ТОВ «НВО Діагностичні системи» (Україна). Набір реагентів «ТОВ „Хема“» (Чехія) застосовано для визначення аутоантитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), референсні значення — менше ніж 30 МО/мл, для жінок віком понад 50 років — менше ніж 50 МО/мл.

Для виявлення патології ЩЗ проводили УЗД за допомогою діагностичної системи Logiq-5 з визначенням об'єму ЩЗ, її часток, стану ехогенності, наявності вузлів та кіст, фіброзних включень та зернистості. Для верифікації неалкогольного стеатозу печінки використовували ультразвуковий сканер Philips-UA з конвексним мультичастотним датчиком (2–5 МГц). Гепатorenальний індекс, тобто співвідношення густини тканини печінки та густини паренхіми нирки, визначали оригінальним методом (авторське свідоцтво «Програма розрахунку гепатorenального індексу методом вторинної обробки ультразвукового зображення»).

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета прикладних програм SPSS 19. Оцінку параметрів щодо нормальності розподілу проводили за тестом Шапіро–Уїлка. Кількісні змінні наведено у вигляді середнього арифметичного та його стандартної похибки, якісні ознаки — у вигляді частоти подій (відсоток від нормальної кількості спостережень). Для визначення відмінностей використовували t-критерій Стюдента для залежних і незалежних вибірок. Частоту ознак у групах порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$ .

### Результати та обговорення

При порівнянні досліджуваних показників (табл. 1) у групах пацієнтів із ізольованою НАЖХП та в поєднанні із СГТ виявлено статис-

тично значущі зміни показників ліпідного профілю (рівня ЗХС ( $p=0,014$ ), ХС ЛПНГ ( $p=0,015$ ), ХС ЛПВГ ( $p=0,02$ )), тиреоїдного статусу (вміст ТТГ ( $p=0,001$ ), Т4 вільного ( $p=0,082$ ), Т3 вільного ( $p=0,035$ )) та показника інсулінемії ( $p=0,07$ ). Спостерігали тенденцію до збільшення вмісту показників вуглеводного обміну і атерогенних фракцій ліпідів:  $HbA_{1c}$  ( $p=0,77$ ), рівень глікемії натще ( $p=0,41$ ), ТГ ( $p=0,75$ ), ХС ЛПДНГ ( $p=0,87$ ), а також величини коефіцієнта атерогенності (КА) ( $p=0,39$ ).

Оскільки не зрозуміло, на яких етапах формується атерогенна дисліпідемія як можливий чинник ризику виникнення атеросклерозу та збільшення ризику смерті від ССЗ у хворих на НАЖХП у поєднанні із СГТ, для детальнішого вивчення впливу дисфункції ЩЗ на зміни перебігу НАЖХП проаналізовано показники ліпідного, вуглеводного і гормонального профілю залежно від рівня ТТГ. Пацієнтів із НАЖХП з наявністю СГТ було розподілено на три підгрупи: А — рівень ТТГ не перевищував 4 мкМО/мл, Б — 4–10 мкМО/мл, В — понад 10 мкМО/мл.

З антропометричних показників виявлено зв'язок лише обводу стегон з рівнем ТТГ: група А — ( $85,0 \pm 2,5$ ) см, група Б — ( $97,5 \pm 1,20$ ) см, група В — ( $103,5 \pm 3,2$ ) см (у всіх випадках  $p < 0,05$ ).

Таблиця 1. **Метаболічні показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від наявності субклінічного гіпотиреозу**

Показник	НАЖХП (n = 57)	НАЖХП у поєднанні із СГТ (n = 128)	p
$HbA_{1c}$ , %	$5,70 \pm 0,20$	$6,36 \pm 0,22$	0,77
Глюкоза, ммоль/л	$5,64 \pm 0,43$	$6,16 \pm 0,45$	0,41
Інсулін натще, мкМО/мл	$16,1 \pm 2,6$	$20,6 \pm 5,20$	0,070
ЗХС, ммоль/л	$5,56 \pm 2,21$	$6,47 \pm 0,25$	0,014
ТГ, ммоль/л	$1,78 \pm 0,16$	$2,08 \pm 0,23$	0,75
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	$0,77 \pm 0,09$	$0,79 \pm 0,07$	0,87
ХС ЛПВГ, ммоль/л	$1,28 \pm 0,07$	$1,46 \pm 0,09$	0,02
ХС ЛПНГ, ммоль/л	$3,07 \pm 0,20$	$4,26 \pm 0,26$	0,015
КА	$3,0 \pm 0,22$	$3,8 \pm 0,30$	0,39
ТТГ, мкМО/мл	$3,75 \pm 0,15$	$8,8 \pm 0,26$	0,001
Т3 вільний, пг/мл	$6,87 \pm 0,53$	$4,9 \pm 0,65$	0,035
Т4 вільний, пмоль/л	$8,8 \pm 1,53$	$11,1 \pm 1,69$	0,082

Середній вік у групі А становив ( $49,17 \pm 3,49$ ) року ( $p < 0,05$ ), у групі Б — ( $59,50 \pm 1,04$ ) року ( $p < 0,05$ ), у групі В — ( $63,11 \pm 0,49$ ) року ( $p = 0,007$ ). Це свідчить про те, що дисфункція ЩЗ впливає на темп формування та прогресування старіння в досліджених хворих.

При порівнянні показників залежно від рівня ТТГ у хворих на НАЖХП у поєднанні із СГТ (табл. 2) виявлено статистично значущі відмінності за показниками, які характеризують стан вуглеводного (підвищення рівня глюкози ( $p < 0,001$ ),  $HbA_{1c}$  ( $p < 0,001$ ), інсуліну ( $p = 0,003$ )) і ліпідного (збільшення вмісту ЗХС ( $p = 0,001$ ), ТГ ( $p < 0,001$ ), ХСЛПНГ ( $p = 0,003$ )) обміну та функціонального стану печінки (підвищення рівня АЛТ ( $p = 0,001$ ), ГГТП ( $p < 0,001$ ), ЛФ ( $p = 0,011$ )).

Виявлено статистично значущу ( $p = 0,007$ ) різницю за вмістом вільного Т4 між хворими з рівнем ТТГ  $> 4$  мкМО/мл та  $< 4$  мкМО/мл — відповідно ( $11,54 \pm 0,39$ ) і ( $14,22 \pm 0,29$ ) пмоль/л.

Таким чином, значимі статистично значущі зміни відбуваються на ранніх етапах формування СГТ у хворих на НАЖХП, їх глибина, ймовірно, впливає на перебіг НАЖХП.

При аналізі гормонально-метаболических змін у групах Б і В статистично значущі відмінності виявлено лише за вмістом ЛФ — ( $1938,5 \pm 78,5$ ) та ( $1583,50 \pm 66,85$ ) нмоль/(год·л) ( $p = 0,032$ ) і вільного Т4 — ( $15,18 \pm 0,42$ ) та ( $11,54 \pm 0,39$ ) пмоль/л ( $p = 0,003$ ). Отримані дані, ймовірно, свідчать про те, що на тлі зниження функції ЩЗ у хворих на НАЖХП зростають явища, пов'язані з формуванням внутрішньоклітинного холестазу.

З огляду на статистично значущі відмінності між групами, а також для уточнення впливу на гормонально-метаболическі показники віку, проаналізовано середні значення досліджуваних показників у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні із СГТ молодше і старше 50 років. Вік хворих, які мали рівень ТТГ 4–10 мкМО/мл, був статистично значущо більшим, ніж осіб з вмістом ТТГ менше 4 мкМО/мл ( $p = 0,001$ ).

Між хворими віком менше ніж 50 років у підгрупах А і Б виявлено статистично значущі відмінності за обводом стегон ( $p = 0,001$ ), вмістом глюкози ( $p = 0,010$ ),  $HbA_{1c}$  ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНГ ( $p = 0,030$ ), ХС ЛПВГ ( $p = 0,038$ ), ГГТП ( $p = 0,016$ ) (табл. 3).

Отримані результати свідчать про те, що у віці менше ніж 50 років формуються метаболическі зміни, на показники яких статистично значущо впливає рівень ТТГ. Важливими є зміни вмісту ГГТП у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні із СГТ, які не лише характеризують ГГТП як мембрано-

Таблиця 2. **Метаболическі показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з виявами субклінічного гіпотиреозу залежно від рівня тиреотропного гормона**

Показник	Підгрупа А	Підгрупа Б
Вік, роки	$49,17 \pm 3,50$	$59,05 \pm 1,04^{**}$
Ліпідний профіль		
ЗХС, ммоль/л	$5,68 \pm 0,1$	$6,27 \pm 0,12^{***}$
ТГ, ммоль/л	$2,1 \pm 0,04$	$2,43 \pm 0,07^{***}$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	$1,03 \pm 0,03$	$0,93 \pm 0,02$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	$3,19 \pm 0,13$	$3,85 \pm 0,15^{**}$
КА	$5,95 \pm 0,98$	$4,14 \pm 0,2^{**}$
Вуглеводний обмін		
Глюкоза, ммоль/л	$4,2 \pm 0,13$	$6,53 \pm 0,16^{***}$
$HbA_{1c}$ , %	$4,88 \pm 0,13$	$7,00 \pm 0,13^{***}$
Інсулін, мкМО/мл	$14,23 \pm 0,65$	$18,46 \pm 1,20^{**}$
Функціональний стан печінки		
АСТ, ОД/л	$31,83 \pm 4,65$	$36,51 \pm 1,45$
АЛТ, ОД/л	$42,0 \pm 1,92$	$53,33 \pm 1,95^{***}$
ГГТП, ОД/л	$58,0 \pm 5,23$	$79,25 \pm 1,71^{***}$
ЛФ, нмоль/(год·л)	$1583,50 \pm 66,85$	$1841,44 \pm 29,84^*$

Примітка. Різниця щодо показників підгрупи А статистично значуща: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ .

Таблиця 3. **Метаболическі показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з виявами субклінічного гіпотиреозу віком менше ніж 50 років залежно від рівня тиреотропного гормона**

Показник	Підгрупа А	Підгрупа Б
Вік, роки	$42,0 \pm 1,16$	$48,0 \pm 0,60^{***}$
Обвід стегон, см	$93,0 \pm 1,53$	$103,5 \pm 2,72^*$
Глюкоза, ммоль/л	$4,14 \pm 0,23$	$5,67 \pm 0,27^{**}$
$HbA_{1c}$ , %	$5,02 \pm 0,10$	$6,54 \pm 0,25^{***}$
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	$0,76 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,02^*$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	$1,09 \pm 0,04$	$1,00 \pm 0,02^*$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	$3,25 \pm 0,19$	$4,32 \pm 0,24^*$
ГГТП, ОД/л	$53,33 \pm 9,35$	$78,0 \pm 3,85^*$

Примітка. Різниця щодо показників підгрупи А статистично значуща: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ .



Таблиця 4. **Метаболічні показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з виявами субклінічного гіпотиреозу віком понад 50 років залежно від рівня тиреотропного гормона**

Показник	Підгрупа А	Підгрупа Б
HbA <sub>1c</sub> , %	4,74 ± 0,24	7,07 ± 0,14**
Глюкоза, ммоль/л	4,26 ± 0,17	6,66 ± 0,17**
Інсулін, мкМО/мл	15,10 ± 0,49	18,70 ± 1,28*
ГТТП, ОД/л	62,67 ± 5,23	79,44 ± 1,89*
ЛФ, нмоль/(год·л)	1540,33 ± 130,95	1857,11 ± 31,31*

Примітка. Різниця щодо показників підгрупи А статистично значуща: \* p < 0,05; \*\* p < 0,001.

специфічний фермент, а й підтверджують його опосередковану участь у процесах формування атеросклеротичної бляшки. Згідно з останніми даними, ГТТП пов'язана із серцево-судинними подіями незалежно від споживання алкоголю [8].

Вартий уваги той факт, що у пацієнтів віком понад 50 років статистично значущі відмінності між групами з різним рівнем ТТГ мали інший характер з домінуванням змін у вуглеводному профілі (HbA<sub>1c</sub> (p < 0,001), інсулін (p < 0,001)) на тлі зміни рівня ГТТП (0,046) і ЛФ (p = 0,025) (табл. 4).

Отримані дані свідчать про участь ТТГ у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні із СГТ віком понад 50 років у формуванні змін у вуглеводному обміні та прогресуванні змін у тканині печінки.

Також було проаналізовано вплив різного рівня ТТГ на окремі показники пацієнтів із НАЖХП у поєднанні із СГТ. Виявлено статистично значущу зміну концентрації ГТТП у сироватці крові залежно від вмісту ТТГ (критерій Фішера – 5,143, p = 0,007).

Отримані нами результати узгоджуються з даними інших авторів. Вивченню впливу гіпофункції ЩЗ на ліпідний обмін присвячено низку досліджень [4, 11, 12]. Так, за даними Колорадського дослідження з участю 25862 хворих, підвищення ТТГ становило залежно від віку від 4 до 21% у жінок та від 3 до 16% у чоловіків [4]. Перевищення норми прямо пропорційно залежало від вираженості гіперхолестеринемії.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – О. К.; збір та опрацювання матеріалу – А. П.; написання тексту, редагування – О. К., А. П., Т. Л.*

У цілому зміни в ліпідному спектрі пояснюються тим, що у разі гіпотиреозу знижується активність печінкової ліпопротеїліпази, погіршується транспорт та виведення атерогенних ліпідів із жовчі. Водночас відбувається порушення структури ХС ЛПВГ, зменшення кількості та чутливості рецепторів ХС ЛПНГ у гепатоцитах, що спричиняє зниження печінкової екскреції ХС, а в подальшому – підвищення вмісту ХС ЛПНГ та ХС ЛПДНГ.

Результати норвезького популяційного дослідження HUNT демонструють, що в осіб без захворювань ЩЗ, серцево-судинної системи та цукрового діабету прямо пропорційний зв'язок між рівнем ТТГ і вмістом ліпідів у крові виявляється навіть за нормальних значень ТТГ [2]. Дисліпідемія при гіпотиреозі має атерогенний характер.

У багатоцентрових дослідженнях було показано, що дисліпопротеїдемія, спричинена гіпотиреозом, підвищує ризик розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда [10, 13].

## Висновки

Дисфункція ЩЗ впливає на темп формування та прогресування старіння у досліджених хворих.

Уже на ранніх етапах формування СГТ у хворих на НАЖХП при рівні ТТГ > 4 мкМО/мл спостерігаються статистично значущі зміни показників ліпідного і вуглеводного профілю та функціонального стану печінки порівняно з хворими, у котрих рівень ТТГ < 4 мкМО/мл.

Глибина гормонально-метаболічних змін, імовірно, впливає на перебіг НАЖХП за наявності СГТ та призводить до формування внутрішньоклітинного холестазу.

У пацієнтів із НАЖХП у поєднанні із СГТ молодше 50 років формуються метаболічні зміни, які залежать від рівня ТТГ, та статистично значуще підвищується вміст ГТТП. У хворих віком понад 50 років домінують порушення вуглеводного профілю на тлі прогресуючих змін у тканині печінки.

Отримані дані свідчать про те, що розпочинати проведення ранніх профілактичних заходів у хворих на НАЖХП у поєднанні із СГТ слід якомога раніше для профілактики прогресування старіння судин, розвитку ССЗ та їх ускладнень.

## Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 «Неалкогольний стеатогепатит»: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах». URL: <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>.
2. Asvold B. O., Vatten L. J., Nilsen T. I. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentration in population-based study. The HUNT Study // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 20. — P. 932—936.
3. Bano A., Chaker L., Plompen E. P. C. et al. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: The Rotterdam Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101 (8). — P. 3204—3211. doi: 10.1210/jc.2016-1300.
4. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160 (4). — P. 526—534.
5. Chung G. E., Kim D., Kim W. et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 57 (1). — P. 150—156.
6. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64, N 6. — P. 1388—1402.
7. Ferrandino G., Kasparia R. R., Spadaro O. et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD is driven by intra- and extrahepatic mechanisms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2017. — Vol. 114 (43). — P. E9172—E9180.
8. Fraser A., Harris R., Sattar N. et al. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27 (12). — P. 2729—3538.
9. He W., An X., Li L. et al. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Front Endocrinol. (Lausanne).* — 2017. — Vol. 8. — P. 335. doi: 10.3389/fendo.2017.00335.
10. Hernández-Mijares A., Jover A., Solá E. et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2013. — Vol. 78. — P. 777—782. doi: 10.1111/cen.12064.
11. Ludwig U., Holzner D., Denzer C. et al. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years // *BMC Endocr. Disord.* — 2015. — Vol. 15. — P. 41. doi: 10.1186/s12902-015-0030-5.
12. Mehran L., Amouzegar A., Rahimabad P. K. et al. Thyroid function and metabolic syndrome: a population-based thyroid study // *Horm. Metab. Res.* — 2017. — Vol. 49 (3). — P. 192—200. doi: 10.1055/s-0042-117279.
13. Pearce E. N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2012. — Vol. 97 (2). — P. 326—333.
14. Pearce H. S., Brabant G., Duntas L. H. et al. ETA 2013 Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism *Eur J. Thyroid.* — 2013. — Vol. 2 (4). — P. 215—228. doi: 10.1159/000356507.
15. Targher G., Zoppini G., Day C. P. Risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic liver disease // *Gut.* — 2011. — Vol. 60 (11). — P. 1602—1603. doi: 10.1136/gut.2010.230656.
16. van den Berg E. N., van Tienhoven-Windb L. J., Amini M. et al. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study // *Metabolism.* — 2017. — Vol. 67. — P. 62—71.

Е. В. Колесникова, А. В. Потапенко, Т. А. Лавренко

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## Возрастные и гормонально-метаболические особенности пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с субклиническим гипотиреозом

**Цель** — установить возрастные и гормонально-метаболические особенности пациентов с жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с субклиническим гипотиреозом (СГТ).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 185 пациентов с НАЖБП, которых распределили на две группы: 1-я группа — 57 больных НАЖБП, 2-я группа — 128 больных НАЖБП в сочетании с СГТ. Всем пациентам проведено комплексное клинико-биохимическое, иммуноферментное и инструментальное исследование.

**Результаты.** На ранних этапах формирования СГТ у больных НАЖБП при уровне тиреотропного гормона (ТТГ) > 4 мкМЕ/мл наблюдаются статистически значимые изменения показателей липидного и углеводного профиля и функционального состояния печени по сравнению с больными, у которых содержание ТТГ < 4 мкМЕ/мл. Глубина гормонально-метаболических изменений влияет на течение НАЖБП при наличии СГТ и приводит к формированию внутриклеточного холестаза. У пациентов с НАЖБП в сочетании с СГТ моложе 50 лет формируются метаболические изменения, которые зависят от содержания ТТГ, в частности имеет место статистически значимое изолированное повышение уровня  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. У больных старше 50 лет доминируют нарушения углеводного профиля на фоне прогрессирующих изменений в ткани печени.

**Выводы.** Поскольку дисфункция щитовидной железы влияет на темп формирования и прогрессирования НАЖБП у лиц моложе 50 лет, важное значение имеет проведение ранних профилактических мероприятий для предупреждения старения сосудов, развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, субклинический гипотиреоз, возраст, гормонально-метаболические особенности.

O. V. Kolesnikova, A. V. Potapenko, T. A. Lavrenko  
SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Age-related and hormonal and metabolic peculiarities of patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with subclinical hypothyroidism

**Objective** — to identify age-related and hormonal and metabolic features in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in combination with subclinical hypothyroidism (SH).

**Materials and methods.** The study involved 185 patients with NAFLD, who were divided into two groups: group 1 — patients with NAFLD (n = 57), group 2 — patients with NAFLD combined with SH (n = 128). All patients underwent the complex clinical and biochemical investigations, enzyme immunoassay and instrumental study.

**Results.** It was revealed that in the early stages of SH formation in patients with NAFLD with a level of TSH > 4  $\mu$ MU/ml, significant changes were observed in the indices of the lipid, carbohydrate profile and liver functional state compared with patients who have TSH < 4  $\mu$ MU/ml. The depth of hormonal and metabolic changes affects the course of NAFLD in combination with SH and leads to the formation of intracellular cholestasis. In patients with NAFLD in combination with SH under 50 years old, the metabolic changes are formed that depend on the TSH levels, and are characterized by a reliable isolated increase in the GGT level, while in patients older than 50 years, the disorders of carbohydrate profile prevail against the background of progressive changes in the liver tissue.

**Conclusions.** taking into consideration that thyroid dysfunction affects the rate of NAFLD formation and progression in patients under 50 years old, it is extremely important to conduct to start early prophylaxis measures to prevent the vascular aging and the development of cardiovascular diseases and their complications measures to.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, subclinical hypothyroidism, age, hormonal and metabolic peculiarities.

---

### Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи  
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»  
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а  
Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

*Стаття надійшла до редакції 17 грудня 2018 р.*