

## ПАТОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

**Мета** – вивчити можливі патогенетичні взаємозв'язки між розладами щитоподібної залози та розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки.

**Методи:** аналіз літературних джерел.

**Результати.** Тиреоїдні гормони стимулюють активність ферментів, які регулюють ліпідний та білковий обмін, а також метаболізм гормонів жирової тканини: лептину, адипонектину, резистину. Існують корелятивні зв'язки між рівнем тиреотропного гормону, чутливістю до інсуліну і концентрацією ліпідів плазми у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет. Доведено, що особи з вищим рівнем тиреотропного гормону та інсулінорезистентністю мають більший ризик дисліпідемії та серцево-судинної патології.

**Висновки.** У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки може бути супутній гіпотиреоз, який проявляється зростанням рівня тригліцеридів у крові, відкладанням їх надлишку в печінці та сприяє прогресуванню жирової дистрофії печінки. В основі цих порушень лежить інсулінорезистентність.

**Ключові слова:** дисфункція щитоподібної залози, гіпотиреоз, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, інсулінонезалежний цукровий діабет, інсулінорезистентність, метаболізм.

### Вступ

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) за своєю поширеністю посідають перше місце в структурі ендокринної патології [1, 6]. Клінічно виражений гіпотиреоз зустрічається в 4–21% жінок [6] та 3–16% чоловіків [1, 3], субклінічний гіпотиреоз констатується в жінок у 2–2,5 рази частіше, ніж у чоловіків [3, 16]. У загальній популяції поширеність тиреотоксикозу є значно нижчою, ніж гіпотиреозу [19], проте серйозність його клінічних проявів не дає змоги припускати зменшення актуальності вивчення тиреоїдних дисфункцій, особливо у взаємозв'язку з порушеннями функцій інших органів та систем.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я [10], протягом останніх 20 років у всьому світі спостерігається тенденція до зростання числа захворювань печінки. У світі налічується понад 2 млрд осіб, які страждають на хвороби печінки, а це в 100 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції [8]. Доведено, що патологія печінки супроводжується порушеннями функцій тиреоїдних гормонів через розлади їх секреції, активацію та дезактивацію [6]. Гормони ЩЗ відіграють важливу роль у регуляції основного обміну [9, 15]. Падіння їх рівня різко знижує напруженість метаболізму, наслідком чого є підвищення кількості жирових відкладень [9], а це, своєю чергою, може стати поштовхом для розвитку неалкогольної жирової хвороби

печінки (НАЖХП) [2, 6, 18]. Важко сказати, що є первинним – тиреоїдна дисфункція чи НАЖХП, – але є очевидним часте поєднання цих патологій [18]. Тому причинно-наслідкові взаємозв'язки між ЩЗ і НАЖХП стали «мішенями» для даного наукового пошуку.

**Мета роботи** – на основі даних літературних джерел проаналізувати можливі взаємозв'язки між тиреоїдними розладами та розвитком НАЖХП, порівняти ступінь впливу одних порушень на виникнення інших, а також оцінити доцільність проведення їх медикаментозної корекції через призму патогенетичних і саногенетичних факторів.

**Методи:** для вирішення мети проаналізовано літературні джерела з даними багаточисленних досліджень щодо зв'язку між порушенням функції ЩЗ і НАЖХП.

### Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що загальна поширеність НАЖХП коливається у межах 10–40% [10]. Переважна більшість вчених розглядає НАЖХП у нерозривному зв'язку з абдомінальним ожирінням (АО), артеріальною гіпертензією (АГ), гіпертригліцеридемією, цукровим діабетом другого типу (ЦД-II) та метаболічним синдромом (МС) [4, 8, 10, 11, 25, 26]. Поширеність НАЖХП у пацієнтів із дисліпідемією оцінюється у 50%

[8]. При цьому характерним є підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) і зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [21, 25]. У літературі зустрічаються дані про зв'язок НАЖХП із гіпотиреозом [6, 9, 22, 24], гіпопітуїтаризмом [10, 14], гіпогонадизмом [12], апное уві сні [8], гіпоадреногенізмом у чоловіків [12] та гіперадреногенізмом у жінок [10, 16], синдромом полікістозних яєчників [10]. Виявлено прямий зв'язок гіперурикемії та подагри з іншими компонентами МС [10, 21]. Впродовж останнього десятиріччя медична наукова спільнота довела, що в основі подібних станів лежить явище інсулінорезистентності (ІР) [7, 15, 17, 23].

Абдомінальна жирова тканина функціонує як ендокринний орган, що секретує прозапальні адипоцитокіни, які беруть участь у продукції вільних радикалів і запаленні, роль яких у виникненні неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є незаперечною [10, 17, 25]. З позицій сучасної медицини [25], надмірна кількість молекул лептину, адипонектину та резистину пов'язана з альтерацією в інсуліновій чутливості. Рівень резистину при НАЖХП корелює з гістологічним ступенем тяжкості хвороби, а зниження маси тіла значно зменшує його рівень [13, 14, 20]. Макрофаги, що накопичуються у жировій тканині, є джерелом локального синтезу туморнекротизуючого фактора-альфа (TNF $\alpha$ ). ІР та локальне запалення у печінці активує власні макрофаги печінки (клітини Купфера), які теж починають самостійно синтезувати запальні цитокіни. Враховуючи ці чинники, деякі вчені розглядають НАЖХП як «печінкову маніфестацію» МС [11]. НАЖХП вважають ускладненням ожиріння, надлишкової ваги та неправильного харчування [13, 25]. Крім того, НАЖХП – це одна із ланок патогенезу МС, а печінка та її змінені в цьому випадку функція – орган, в якому, ймовірно, замикається ланка патогенезу цього синдрому [4, 8, 10, 25].

Встановлено вплив гормонів ЩЗ на дію інсуліну [7, 15]. У хворих на гіпотиреоз за МС основним патогенетичним чинником артеріальної гіпертензії є ІР [10] і компенсаторна гіперінсулінемія в поєднанні із супутніми метаболічними порушеннями [18, 25]. За даними [4], ожиріння сприяє формуванню ІР, але саме гіперінсулінемія відповідає за збільшення вмісту жирової тканини в печінці [15]. Основним місцем відкладання надлишків ТГ є печінка. Відомо, що накопичення в печінці ТГ є гістологічною ознакою НАЖХП, причому зростання їх кількості понад 5% приводить до прогресування жирової дистрофії та запалення [25]. Зниження рівня тестостерону та гормону росту в крові сприяють накопиченню ліпідів печінкою [12, 14, 20]. Якщо швидкість утворення ТГ печінкою більша за швидкість їх включення в ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) з утворенням комплексу ЛПДНЩ – ТГ, то розвивається жировий гепатоз. За даними [18],

гіпотиреоз часто супроводжується жировим гепатозом печінки. Відповідно до [10], гіпотиреоз призводить до НАЖХП, а замісна терапія тиреоїдними гормонами нормалізує ліпідний метаболізм і може зменшувати прояви жирової дистрофії печінки.

При гіпотиреозі порушення жирового обміну веде до надмірної маси тіла та ожиріння [1], хоча АО ніколи не буває значним. Це пояснюється, з одного боку, зниженням притоку жиру з периферії до печінки (через надлишкову фіксацію в ній глікогену) і його згоранням [1, 3], а з іншого – підвищеною ліпофілією тканин [2, 16]. Імовірно, в порушенні обміну ліпідів при гіпотиреозі мають значення гіперлептинемія, гіперрезистинемія, гіпоадипонектинемія [25]. Порушення ліпідного обміну зумовлює схильність до атеросклерозу [21]. Причому компенсація гіпотиреозу не завжди супроводжується нормалізацією ліпідного обміну [1]. Тиреотропні гормони стимулюють активність ферментів, що регулюють ліпогенез і ліполіз, а також окислення. У тривалих проспективних дослідженнях [1] показано, що гіпотиреоз асоціюється з гіперхолестеринемією в сироватці крові і підвищенням концентрації ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Головний механізм цього феномену – знижений кліренс холестерину як результат зменшення кількості рецепторів ЛПНЩ [5]. Крім того, гіпотиреоїдний стан призводить до збільшення системного судинного опору і вазоконстрикції [21]. Існує багато повідомлень про резистентність тиреоїдних гормонів у пацієнтів з ожирінням [3, 9, 15]. ІР, пов'язана з ожирінням, може бути причиною цих змін [15]. При гіпотиреозі знижується кровообіг у жировій тканині і м'язах, що може розглядатися як один із патогенетичних механізмів ІР [23]. Очевидно, причиною зниження чутливості жирової тканини до максимальних концентрацій інсуліну при гіпотиреозі є різке зменшення вироблення ряду клітинних ферментів унаслідок дефіциту ТГ.

Останніми роками виявлено регулюючий вплив гормонів ЩЗ на метаболізм гормонів жирової тканини (лептину, адипонектину, резистину) [24]. Слід зазначити, що вплив порушеної функції ЩЗ на реалізацію ефектів інсуліну досліджували в багатьох експериментальних роботах [22–24]. Більшість впливів є опосередкованими через механізми, що стимулюють метаболічні процеси, енергетичний обмін і модулюють кількість адренергічних рецепторів і, відповідно, чутливість до катехоламінів.

У доступних нам літературних джерелах [2, 25] є дані про декілька досліджень, які свідчать про наявність генетичної основи між ЦД-II і гіпотиреозом. Останні дані про поліморфізм гену дейодинази другого типу (DIO2) – Thr92Ala припускають [2, 17], що гомозиготність щодо поліморфізму пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ЦД-II. Ці дані підтверджені в метааналізі близько 11 тис. осіб і вказують на можливий вплив

внутрішньоклітинного трийодтироніну (Т3) на чутливість до інсуліну [22]. Гормони ЩЗ підвищують глікогеногенез і глікогеноліз у печінці, а також синтез лактату в м'язовій і жировій тканині (цикл Корі). Глікогеногенез в печінці сприяє стимуляції протеолізу в м'язах [19], що приводить до підвищеного надходження амінокислот у печінку. Гормони ЩЗ впливають на кількість трансмембранного транспортера глюкози GLUT2 в гепатоцитах [22], що також збільшують надходження глюкози в печінку. Крім того, підвищений ліполіз при голодуванні приводить до збільшення рівня вільних жирних кислот (ВЖК), стимулюючи глікогеногенез у печінці [19]. При гіпотиреозі спостерігається зниження глікогенолізу в м'язах і печінці, глікогеногенезу в печінці, а також зменшення базальної секреції інсуліну і всмоктування глюкози в кишечнику [24]. Як маніфестний, так і субклінічний гіпотиреоз приводять до підвищення резистентності до інсуліну, що пов'язано з порушенням засвоєння глюкози в периферичних тканинах [23].

У хворих на ЦД-II з недостатнім глікемічним контролем (глікозильований гемоглобін >10%) спостерігається інгібування активності дейодинази першого типу і як результат – зниження конверсії Т4 в Т3, зниження рівня Т3 сироватки і підвищення концентрації реверсивного Т3 [2], що може пояснюватися захисним механізмом організму у відповідь на посилення катаболізму тканин і на зниження споживання кисню тканинами [22].

Тиреоїдні гормони впливають на метаболізм карбогідратів у скелетній мускулатурі і жировій тканині через позитивну транскрипційну регуляцію специфічного глюкозного транспортера (GLUT-4) у м'язовій та жировій тканинах, стимулюють ліполіз [19, 22]. У хворих на ЦД-II встановлений взаємозв'язок між рівнем тиреотропного гормону (ТТГ), чутливістю до інсуліну і концентрацією ліпідів плазми [15]. Люди з вищим рівнем ТТГ і ІР мають найбільші шанси до розвитку дисліпідемії та серцево-судинної патології [10, 21, 24]. Гормони ЩЗ прискорюють процеси синтезу трансферину і посилюють абсорбцію заліза в шлунково-кишковому тракті, активно стимулюють еритропоез. Порушення обмінних процесів у кістковому мозку при тиреоїдній патології стає причиною розвитку тиреопривної анемії, яка, усугубляючи тканинну гіпоксію, приводить до розвитку НАСГ [16]. Дисбаланс системи кровотворення при гіпотиреозі є причиною гіперкоагуляційних процесів [18].

Тиреоїдні гормони впливають на жировий та вуглеводний обмін: підвищують всмоктування вуглеводів (глюкози і галактози) в кишечнику і утилізацію їх у клітинах, стимулюють розпад глікогену, зменшуючи його вміст у печінці, знижують рівень холестерину в крові [1, 9]. Відомо, що під впливом ТГ активується специфічний білковий синтез. За даними Н. Скрипник [9], у хворих на МС із ЦД-II зменшення ознак дисліпопротеїдемії приводить до компенсації ЦД, поліпшуючи, своєю чергою, перебіг гіпотиреозу та сприяючи своєчасній профілактиці ускладнень із боку серцево-судинної системи, зменшенню інвалідності та смертності. У цьому дослідженні [9] виявлено тісний патогенетичний зв'язок між рівнями гормонів гіпофізарно-щитоподібної системи й основними складовими МС, що підтверджує можливість розвитку в частини даних пацієнтів гіпотиреоз-індукованого синдрому ІР. Лікування тироксином нормалізує натщесерцеву інсулінемію і збільшує чутливість до інсуліну, не впливаючи на глікемію [9], також позитивно впливає на ліпідний профіль, діастолічний артеріальний тиск і відношення окружності талії і стегон [2].

## Висновки

У значної частини хворих з НАЖХП має місце дисфункція ЩЗ, що частіше проявляється явним або латентним гіпотиреозом. З іншого боку, гіпотиреоз супроводжується зростанням рівня ТГ у крові, відкладанням їх надлишку в печінці та розвитком НАЖХП. Тому між гіпотиреозом і НАЖХП виникає «вадове коло».

В основі гіпотиреозу за МС і НАЖХП лежить явище ІР.

Для досягнення найкращого лікувального ефекту хворим на НАЖХП із супутнім гіпотиреозом доцільно рекомендувати корекцію тиреоїдного профілю.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є вивчення взаємозв'язків між ІР та функцією ЩЗ, з'ясування ролі метаболічних порушень у НАЖХП в умовах йодної недостатності Закарпаття, оскільки умови ендемічного дефіциту йоду, ймовірно, накладатимуть відбиток на взаємозв'язки патології ЩЗ і печінки.

## Література

1. *Вербовой А. Ф.* Синдром гипотиреоза [Электронный ресурс] / А. Ф. Вербовой // Фарматека. – 2015. – № 10. – Режим доступа : <http://www.medvestnik.ru/library/article/31601>. – Назва з екрана.
2. *Взаимосвязь сахарного диабета и тиреодной патологии* / С. И. Исмаилов, Х. Р. Гулямова, Ш. У. Ахмедов, Н. Н. Максимова // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 3 (67). – С. 148–152.
3. *Демидова Т. Ю.* К вопросу лечения субклинического гипотиреоза у больных с ожирением / Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева // Клини. и эксперим. тиреидол. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 48–52.
4. *Зуева Н. А.* Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы / Н. А. Зуева // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – № 5(23).
5. *Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз* / Е. Н. Герман, М. В. Маевская, Е. О. Люсина [и др.] // РЖГГК. – 2011. – № 1. – С. 63–68.
6. *Родионова С. В.* Дисфункция щитовидной железы и неалкогольная жировая болезнь печени / С. В. Родионова, Л. А. Звенигородская, Е. В. Ткаченко // Экспертная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 7. – С. 92–96.
7. *Романов В. Ю.* Синдром інсулінорезистентності при гіпотиреозі: особливості формування і лікування / В. Ю. Романов // Нова медицина. – 2004. – № 3 (14). – С. 44–47.
8. *Селиверстов П. В.* Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике / П. В. Селиверстов // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 1 (21). – С. 19–26.
9. *Скрипник Н. В.* Спосіб діагностики гіпотиреоз-індукованого метаболічного синдрому / Н. В. Скрипник // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 83–88.
10. *Уніфікований клінічний протокол ... «Неалкогольний стеатогепатит» з «Адаптованою клінічною настановою»* : наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826 [Електронний документ]. – Режим доступа : [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua). – Назва з екрана.
11. *Хурса Р. В.* Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение и возможности объективной оценки его эффективности в амбулаторной практике / Р. В. Хурса, И. Л. Месникова, Е. В. Яковлева // Медицинские новости. – 2014. – № 5. – С. 51–57.
12. *A low level of serum total testosterone is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease* / S. Kim, H. Know, J. H. Park [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2012. – Vol. 12. – P. 12–19.
13. *Anty R.* Liver fibrogenesis and metabolic factors / R. Anty, M. Lemoine // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 35, Suppl. 1. – S10–20.
14. *Association between serum growth hormone levels and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study* / L. Xu, C. Xu, C. Yu [et al.] // PLoSOne. – 2012. – Vol. 7 (8). – P. e44136.
15. *Chubb S. A. P.* Interactions among Thyroid Function, Insulin Sensitivity, and Serum Lipid Concentrations: The Fremantle Diabetes Study / S. A. P. Chubb, W. A. Davis, T. M. E. Davis // J. Clin. Endocrinol Metab. – 2005. – Vol. 90 (9). – P. 5317–5320.
16. *Hypothyroidism coexisting with pregnancy* / T. Milczek [et al.] // Gynecol. Pol. – 1998. – № 12. – P. 1093.
17. *Inflammation as a potential link between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance* / Mohamed Asrih [et al.] // Journal of Endocrinol. – 2013. – Vol. 218. – P. 25–36.
18. *Liangpunsakul S.* Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? / S. Liangpunsakul, N. Chalasani // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 37. – P. 340–343.
19. *Mitrou P.* Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue / P. Mitrou, S. A. Raptis, G. Dimitriadis // Endocr. Rew. – 2010. – Vol. 31. – P. 663–679.
20. *Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset* / T. Miyake, T. Kumagi, S. Furukawa [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Dec.; 28 Suppl. 4. – P. 71–78.
21. *Targher G.* Risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease / G. Targher, C. P. Day, E. Bonora // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1341–1350.
22. *Thyroid dysfunction in patient with diabetes: clinical implications and screening strategies* / R. Kadiyala [et al.] // International Journal of Clinical Practice. – 2010. – Vol. 64. – P. 1130–1139.
23. *Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes* / V. Lambadiari, P. Mitrou, E. Maratou [et al.] // Endocrine. – 2010. – Vol. 37. – P. 28–32.
24. *Value of a baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes* / V. Ramasamy, R. Kadiyala, F. Fayyaz [et al.] // Endocrine Practice. – 2010. – Vol. 14. – P. 1–25.
25. *Vernon G.* Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 34. – P. 274–285.
26. *Vuppalanchi R.* Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their management / R. Vuppalanchi, N. Chalasani // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 306–317.

Дата надходження рукопису до редакції: 09.03.2016 р.

**Патология щитовидной железы  
и неалкогольная жировая болезнь печени**

*С.В. Фейса*

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»,  
г. Ужгород, Украина

**Цель** – изучить возможные патогенетические взаимосвязи между расстройствами щитовидной железы и развитием неалкогольной жировой болезни печени.

**Методы:** анализ литературных источников.

**Результаты.** Тиреоидные гормоны стимулируют активность ферментов, регулирующих липидный и белковый обмены, а также метаболизм гормонов жировой ткани: лептина, адипонектина, резистина. Существуют коррелятивные связи между уровнем тиреотропного гормона, чувствительностью к инсулину и концентрацией липидов плазмы у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Доказано, что люди с более высоким уровнем тиреотропного гормона и инсулинорезистентностью имеют больший риск дислипидемии и сердечно-сосудистой патологии.

**Выводы.** У больных с неалкогольной жировой болезнью печени может быть сопутствующий гипотиреоз, который проявляется ростом уровня триглицеридов в крови, отложением их избытка в печени и способствует прогрессированию жировой дистрофии печени. В основе этих нарушений лежит инсулинорезистентность.

**Ключевые слова:** дисфункция щитовидной железы, гипотиреоз, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, инсулиннезависимый сахарный диабет, инсулинорезистентность, метаболизм.

**Thyroid pathologies and non-alcoholic fatty liver disease**

*S.V. Feysa*

SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

**Purpose** – to explore the possible pathogenetic links between thyroid disorders and the development of non-alcoholic fatty liver disease.

**Methods:** analysis of literature.

**Results.** Thyroid hormones stimulate the activity of enzymes regulating lipid and protein metabolism, and also adipose tissue hormones metabolism: leptin, adiponectin, resistin. There are correlative links between the level of thyrotropin hormone, insulin sensitivity and plasma lipid concentrations at patients with insulin-dependent diabetes. It is proved that people with higher level of thyrotropin hormone and with insulin resistance have a higher risk of dyslipidemia and cardiovascular disease.

**Conclusions.** Patients with non-alcoholic fatty liver disease can have concomitant hypothyroidism that appears by rising of level of triglycerides in the blood and by putting-off of their excess in the liver. It contributes to the progression of fatty liver disease. The basis of these disorders is insulin resistance.

**Key words:** Thyroid dysfunction, hypothyroidism, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, insulin-independent diabetes, insulin resistance, metabolism.

**Відомості про автора**

**Фейса Сніжана Василівна** – к.мед.н., доц. кафедри терапії та сімейної медицини, заступник декана з наукової роботи факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.