

УДК 616.441-008.6:616.13:616.36-098

С.В. Фейса

Терапевтичні можливості корекції субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та порушенням вуглеводного обміну

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Мета – вивчити вплив корекції тиреоїдного статусу за допомогою левотироксину, йоду та селену на динаміку лабораторних показників, які характеризують стан печінки, щитоподібної залози та ліпідного обміну, у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні порушень вуглеводного обміну.

Методи дослідження. Використано клінічні, лабораторні, інструментальні, розрахункові та статистичні методи. Обстежено 72 пацієнтів із НАЖХП та порушеннями вуглеводного обміну, що мали супутній субклінічний гіпотиреоз. Залежно від корекції тиреоїдного статусу, всі хворі поділені на 4 групи.

Результати. У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та субклінічним гіпотиреозом рівень ТТГ знижувався не лише під впливом замісної терапії левотироксином, а й за умови призначення йоду та селену. Корекція харчового раціону за допомогою дієти і йосену, який містить йод та селен, супроводжувалася кращою динамікою зниження ТТГ та, на відміну від замісної терапії левотироксином, добре переносилася хворими.

Висновки. Субклінічний гіпотиреоз може супроводжувати неалкогольну жирову хворобу печінки та потребує обов'язкової терапевтичної корекції з метою досягнення еутиреозу, а також для більш ефективного гіполіпідемічної та гепатопротекторної дії основного лікування. Оптимальним шляхом корекції тиреоїдного статусу у таких пацієнтів є харчовий раціон з достатньою кількістю йоду та селену і додатковим вживанням йосену.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, порушення вуглеводного обміну, субклінічний гіпотиреоз, йод, селен, левотироксин, корекція тиреоїдного статусу, харчовий раціон.

Вступ

Субклінічний гіпотиреоз – клінічний синдром, при якому визначаються нормальні показники гормонів щитовидної залози (ЩЗ) у поєднанні з підвищеним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) та безсимптомним перебігом або з мінімальними проявами тиреоїдної недостатності [1]. За даними різних авторів [1, 3, 9, 10, 16], поширеність субклінічного гіпотиреозу (СГ) коливається від 1,2 до 15% і є різною серед різних вікових та гендерних когорт населення. Серед загальної популяції СГ зустрічається у близько 6%, що значно перевищує частоту клінічно явного гіпотиреозу (0,3-1,1%) [3, 16], і зростає у регіонах, де є дефіцит йоду та селену [16]. Ендемічною щодо дефіциту йоду є і Закарпатська область, що зумовлює актуальність даного дослідження [3]. Актуальним є не стільки поширеність самого субклінічного гіпотиреозу, як його поєднання з іншими хворобами, оскільки у більшості пацієнтів, що лікуються у сімейних лікарів та лікарів-терапевтів, найчастіше є не одна патологія, а поєднання декількох [7, 15]. Близько 90% пацієнтів лікаря сімейної медицини, вік яких понад 45 років, мають 2 і більше захворювань [15], а тяжкість фатальних серцево-судинних прогнозів асоційована із наявністю супутньої патології [7]. Коморбідність (поєднання патологій) визнана однією із найсерйозніших проблем сучасної медицини та є справжнім викликом медичного сьогодення [7].

Прикладом типової коморбідності є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка майже завжди виникає у хворих з ожирінням, часто комбінується з цукровим діабетом, а також іншими порушеннями обміну (вуглеводного (предіабет), ліпідного, пуринового) [14]. Поширеність НАЖХП, за даними ультразвукового дослідження (УЗД), у загальній популяції складає 25-30%, причому у чоловіків вона зустрічається у 2 рази частіше, ніж у жінок [14]. У порівнянні з представниками загальної популяції, хворі на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) страждають НАЖХП значно частіше: поширеність цього захворювання серед осіб з порушеннями вуглеводного обміну перевищує 75% [14]. За даними [4], у 16,7% пацієнтів з НАЖХП спостерігається субклінічний гіпотиреоз. НАЖХП у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) або предіабет (ПД) на фоні гіпотиреозу – коморбідна патологія, коли симптоми кожного захворювання взаємно обтяжуються та утворюють замкнене коло [4, 6–8, 11]. Гіпотиреоз поглиблює порушення вуглеводного обміну та патологічні зміни в печінці, а гепатологічні порушення підсилюють клініку гіпотиреозу і негативно впливають на ліпідний та вуглеводний обмін [11–13]. Цукровий діабет, в свою чергу, веде до обтяження перебігу як гіпотиреозу, так і НАЖХП [7]. Незважаючи на стертість клінічних проявів, НАЖХП є серйозною хворобою, оскільки корелює із маркерами субклінічного атеросклерозу, що приводить до підвищення кардіо-васкулярного ризику [12, 14].

Суперечливими є погляди науковців на потребу в лікуванні субклінічного гіпотиреозу. Немає єдиних рекомендацій щодо ведення СГ та доцільності призначення медикаментозного лікування цього стану. З точки зору багатьох вітчизняних вчених [1, 2], СГ – лише лабораторний синдром, що не супроводжується клінічними проявами та, відповідно, не потребує лікування. Проте, з огляду на часте прогресування СГ в клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз, та беручи до уваги значно підвищений кардіоваскулярний ризик таких пацієнтів, останнім часом з'явилося багато публікацій про необхідність медикаментозної корекції СГ. Згідно Клінічної настанови European Thyroid Association (ETA) (2013 р.) [16], гіпотиреоз асоціюється із значно зниженою чутливістю тканин до інсуліну, що доведено у багатьох клінічних дослідженнях [16]. Явний гіпотиреоз та, можливо, СГ асоційований із інсулінорезистентністю, і є компонентом метаболічного синдрому [16]. У осіб з підтвердженим цукровим діабетом 2 типу, із змінами глікемічного профілю (предіабет) слід визначати рівень ТТГ сироватки крові, оскільки у них можлива наявність СГ чи інших проблем з боку ЩЗ [16]. Згідно з рекомендаціями ETA, у осіб до 65 років із рівнем ТТГ в межах 4,0–10,0 мОД/л за наявності симптомів гіпотиреозу доцільно розглядати питання замісної терапії левотироксином [16], хоча немає доказів ефективної терапії левотироксином у осіб з СГ та надмірною масою тіла чи ожирінням. Ці ж рекомендації ETA наголошують, що у осіб з ЦД-2 і предіабетом обов'язково треба досліджувати рівень ТТГ та вільного Т4, а терапія СГ левотироксином здатна знизити рівень загального холестерину (ЗХ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), хоча нормалізація ліпідного профілю досягається рідко. Для осіб, молодших 65 років із рівнем ТТГ вищим за 10 мОД/л замісна терапія левотироксином рекомендована навіть при відсутності симптомів, в той час як для осіб старшого віку (80-85 років) із СГ рекомендовано обирати тактику спостереження (wait-and-see strategy) та уникати гормонального лікування. Згідно цих же рекомендацій (ETA, 2013 р.) [16], препаратом вибору є левотироксин, оскільки нема доказів щодо переваг застосування трийодтироніну або комбінації трийодтироніну з тироксином при СГ. Згідно результатів рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження TRUST (2017 р.) [10], метою якого було вивчення ефективності призначення тироксину (в порівнянні з плацебо) при СГ, доцільність замісної гормонотерапії є обґрунтованою у різних когортах пацієнтів з СГ.

Беручи до уваги патогенетичний зв'язок гіпотиреозу, в тому числі субклінічного, з дефіцитом в організмі йоду [17], обґрунтованим є його призначення з метою корекції гіпофункції ЩЗ. Крім того, в патогенезі НАЖХП ведучою ланкою вважається «теорія двох ударів» з активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та пригніченням антиоксидантного захисту (АОЗ) [14], а у виникненні захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) важливе місце посідає дефіцит йоду, що майже завжди комбінується із недостатністю селену [12], тому використання такого потужного антиоксиданту як селен у

комплексній терапії НАЖХП із супутнім гіпотиреозом заслуговує на прискіпливу увагу медичної спільноти. Селен є складовою частиною багатьох білків, ліпосахаридів і ферментів, що входять до складу різних клітин. Він необхідний для синтезу йодовмісних гормонів ЩЗ, тому боротьба з дефіцитом йоду неможлива на фоні селенового голоду [9]. Згідно з рекомендаціями American Thyroid Association щодо лікування гіпотиреозу (2016 р.), дієтичне харчування пацієнтів з ГТ, окрім йоду, повинне містити, 100-200 мкг селену щоденно [9].

Незважаючи на інтерес світової медичної спільноти до даної проблеми, Уніфікований протокол надання медичної допомоги при неалкогольному стеатогепатиті (Наказ МОЗ України №826 від 06.11.2014 р.) не містить вказівок щодо використання антиоксидантів, а уніфіковані рекомендації по лікуванню гіпотиреозу у дорослих взагалі відсутні. Дослідження щодо зв'язку СГ з підвищенням КВР, погіршення перебігу та прогнозу коморбідної патології при СГ, та щодо доцільності лікування супутнього гіпотиреозу, в Україні не проводилися.

Значна поширеність в популяції та негативний взаємний вплив на клінічний перебіг зумовлюють актуальність роботи та доцільність дослідження вказаної коморбідної патології.

Мета роботи – вивчити вплив комплексного лікування, що включає корекцію тиреоїдного статусу за допомогою левотироксину, калію йодиду та селену, на динаміку лабораторних показників, які характеризують стан печінки, щитоподібної залози та ліпідного обміну, у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні порушень вуглеводного обміну (цукрового діабету 2 типу, предіабету).

Методи дослідження

Дослідження виконувалося на кафедрі терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» із дотриманням вимог Гельсінської Декларації, згідно із затвердженим етичною комісією протоколом дослідження.

Обстежено 408 хворих з НАЖХП, з яких 215 пацієнтів мали НАЖХП на фоні порушень вуглеводного обміну (предіабету або ЦД-2). З них відібрано 72 хворих з виявленим супутнім субклінічним гіпотиреозом (32 особи мали ЦД-2, 40 – предіабет (ПД)). Діагноз цукрового діабету 2 типу/предіабету підтверджувався згідно критеріїв American association of clinical endocrinologists and American college of Endocrinology (ACE/ACE) (2015 р.) [5] та критеріїв експертного комітету з діагностики та класифікації ЦД (2012). Критерії предіабету: підвищення глюкози натще 5,6-6,9 ммоль/л (плазма); порушення толерантності до глюкози: глікемія натще $\leq 7,0$ ммоль/л, постпрандіальна глікемія через 2 години 7,8–11,0 ммоль/л, HbA1C 5,7–6,4 %. Діагноз НАЖХП встановлювався згідно діагностичних критеріїв [14].

Алгоритм обстеження пацієнтів включав: опитування та фізикальний огляд, аналіз крові, активність

аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), рівень глюкози в венозній крові натще, пероральний тест толерантності до глюкози, глікозильований гемоглобін (HbA1C) та ліпидограму (загальний холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, коефіцієнт атерогенності (КА)), рівень тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину та трийодтироніну в крові; ультразвукове обстеження печінки та ЩЗ; розрахунок індексу накопичення жиру в печінці (LAP – Lipid Accumulation Products) [14], оцінку кардіоваскулярного ризику (КВР) за допомогою Risk calculator (ACC/AHA ASCVD Risk calculator). Лабораторні показники визначалися з використанням гематологічного аналізатора «Digicell-800», біохімічного аналізатора «COBAS MIRA Plus» та «KONE». Для оцінки функціонального стану ЩЗ проводилося визначення вільного тироксину ($T_{4в}$) та ТТГ сироватки крові імунохемілюмінесцентним методом за допомогою автоматичної системи Roche Hitachi Cobas e411 (Швейцарія, Японія). Субклінічний гіпотиреоз діагностувався при рівні ТТГ сироватки крові в межах 4,01–10,0 МОД/л (норма (еутиреоз) – 0,4–4,0 МОД/л).

Кожному із включених у дане дослідження пацієнтів рекомендовано модифікацію способу життя: збільшення рухового навантаження (мінімум 30 хвилин прогулянок пішки щодня) та корекцію харчового раціону для нормалізації вуглеводного обміну. З метою зменшення маси тіла рекомендовано дотримуватися правильного режиму харчування: їжу приймати 5 разів на добу (3 основні прийоми та 2 перекуси), обмежити вживання легкозасвоєваних вуглеводів та жиру, також рекомендовано вживати достатню кількість питної води. Добовий калораж кожного пацієнта був зменшений на приблизно 15%.

Всі пацієнти із діагностованим ЦД-2 отримували гіпоглікемічну терапію у вигляді метформіну 1000 мг, що є препаратом із доведеним ефектом зниження інсулінорезистентності (ІР). Крім того, їм призначалися омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) в дозі 1000 мг на добу та есенціальні фосфоліпіди (препарат Есенціале форте Н) по 2 капсули 3 рази на добу або альфа-ліпоева кислота (АЛК) (перорально) по 600 мг на добу, а також розувастатин в дозі 10 мг на добу. Пацієнти з

НАЖХП на фоні предіабету отримували аналогічну терапію, за винятком метформіну.

Відповідно до корекції тиреоїдного статусу, всі пацієнти були поділені на 4 групи: А, Б, В, Г. До групи А увійшло 12 хворих (4 – з ЦД-2, 8 – з ПД), яким призначався левотироксин в дозі 50 мкг/добу, за потреби збільшуючи дозу на 25 мкг/добу кожні 14–21 день до досягнення замісної дози (близько 1,5 мкг/кг/добу) [10, 16], левотироксин вживався лише вранці натщесерце, за 1 годину до прийому їжі або перед нічним сном більше ніж через 2 години після останнього прийому їжі. До групи Б включено 20 хворих (10 – з ЦД-2, 10 – з ПД), яким з метою корекції тиреоїдного статусу призначався Йодомарин (Берлін Хемі Менаріні) в дозі 150 мкг на добу (в формі калію йодиду). До групи В включено 20 пацієнтів (9 – з ЦД-2, 11 – з ПД), яким проводилася корекція харчового раціону щодо достатнього вмісту в ньому йоду та селену з додатковим призначенням харчової добавки Йосен виробництва ТОВ «Омніфарма» (Київ, Україна), що містить калію йодат – 0,253 мг (еквівалент 150 мкг йоду) та натрію селеніт – 0,167 мг (еквівалент 75 мкг селену). До групи Г було включено 20 осіб з СГ та НАЖХП (9 на фоні ЦД-2, 11 – на фоні ПД), яким не проводилася жодна корекція тиреоїдного статусу (ні медикаментозна, ні харчова). Контрольною була група, що складалася з 25 практично здорових осіб (ПЗО), які за віком та статтю були порівнюваними із групами А, Б, В та Г. Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою програми «Statistica 10.0» з попереднім створенням бази даних в таблицях Excel. При оцінці ефективності лікування порівнювалися показники через 6 місяців та через 12 місяців після початку терапії з показниками на момент початку дослідження (базовими показниками), при цьому зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного лікування у всіх групах пацієнтів відбулося затихання цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів з боку печінки, спостерігалось покращення вуглеводного та ліпідного обмінів, що свідчило про позитивну динаміку лікування. Динаміка змін деяких лабораторних показників представлена в таблиці.

Таблиця
Динаміка змін деяких лабораторних показників під впливом різних схем комплексного лікування пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом та неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні порушень вуглеводного обміну

Показник		Група А	Група Б	Група В	Група Г	ПЗО
Тиреотропний гормон (ТТГ), МОД/л	До початку	6,47±1,32	6,48±1,16	6,22±1,57	6,35±1,8	2,07±1,13
	Через 6 міс	3,78±0,65	5,49±1,42	4,87±1,05	5,95±1,45	
	Через 12 міс	3,42±0,47	4,35±1,12	3,56±0,67	5,88±0,92	
	p 0-6	≤0,05				
	p 0-12	≤0,05	≤0,05	≤0,05		

Продовження таблиці

Загальний холестерин, ммоль/л	До початку	6,25±1,27	6,22±1,52	6,28±1,18	6,27±1,21	4,03±0,66
	Через 6 міс	5,02±1,04	5,51±1,21	5,11±1,07	5,68±1,08	
	Через 12 міс	4,22±0,89	4,92±1,03	4,13±0,65	5,04±0,87	
	p 0-6					
	p 0-12	≤0,05		≤0,05		
Тригліцериди, ммоль/л	До початку	5,03±1,05	4,82±1,18	4,78±0,98	4,9±0,87	1,84±0,26
	Через 6 міс	3,22±0,75	3,85±1,07	3,4±0,65	4,2±0,65	
	Через 12 міс	1,91±0,32	2,8±0,75	2,05±0,28	3,8±0,34	
	p 0-6	≤0,05		≤0,05		
	p 0-12	≤0,05	≤0,05	≤0,05		
ЛПВЩ, ммоль/л	До початку	0,91±0,33	0,93±0,37	0,9±0,35	0,92±0,42	2,27±1,76
	Через 6 міс	1,24±0,35	1,2±0,28	1,31±0,22	1,18±0,32	
	Через 12 міс	1,32±0,22	1,28±0,3	1,46±0,27	1,24±0,25	
	p 0-6					
	p 0-12			≤0,05		
АЛТ, МО/л	До початку	48,17±4,72	49,12±5,18	47,05±4,13	45,03±4,83	15,08±2,56
	Через 6 міс	37,5±11,87	36,6±10,78	39,9±8,56	38,25±7,42	
	Через 12 міс	24,07±6,42	28,5±4,23	21,72±3,57	30,72±11,3	
	p 0-6					
	p 0-12	≤0,05	≤0,05	≤0,05		
АСТ, МО/л	До початку	28,13±5,18	28,57±7,13	22,03±5,12	24,51±4,17	12,87±3,14
	Через 6 міс	23,9±8,99	25,05±6,61	21,8±5,42	22,35±4,8	
	Через 12 міс	18,54±3,75	18,08±5,32	14,56±4,32	19,89±3,6	
	p 0-6					
	p 0-12			≤0,05		

Примітки: p 0-6 – достовірність змін лабораторних показників через 6 місяців після початку лікування в порівнянні з базовими на початку лікування; p 0-12 – достовірність змін лабораторних показників через 12 місяців після початку лікування в порівнянні з базовими на початку лікування; p≤0,05 – достовірні зміни показників в динаміці; пуста клітинка – відсутність достовірних змін

Як видно із таблиці, в результаті комплексного лікування рівень тиреотропного гормону (ТТГ) знижувався лише в тих групах, де проводилася корекція тиреоїдного статусу (А, Б, В) і майже не змінився ($p > 0,05$) в пацієнтів групи Г, де вона нічим не коригувалася. Вже через 6 місяців після початку лікування рівень ТТГ під впливом левотироксину (група А) достовірно знизився, на відміну від інших груп, де також спостерігалася зниження цього показника, проте зміни були недостовірними. Через 12 місяців зниження ТТГ вже було достовірним (в порівнянні з початком лікування) в групах А, Б та В, причому в групі В динаміка була більш значною, ніж в групі Б, не відрізняючись достовірно від групи А. Тобто, в даного контингенту пацієнтів рівень ТТГ знижувався не лише під впливом замісної терапії левотироксинам (група А), а й за умови призначення йодомарину (група Б) та йосену (група В), причому корекція харчового раціону за допомогою йосену супроводжувалася кращою динамікою зниження ТТГ, що може свідчити про те, що причиною даного СГ є саме комбінований дефіцит йоду та селену (ймовірніше за все ендемічний). Слід відмітити, що у групі А призначення левотироксину супроводжувалося характерними побічними ефектами у 7 із 12 пацієнтів,

очевидно через наявність супутньої патології. У інших групах переносимість лікування була доброю, побічних ефектів не спостерігалася.

Щодо впливу комплексного лікування на ліпідний обмін, то, незважаючи на гіполіпідемічні ефекти розувастатину, омега-3 ПНЖК, альфа-ліпоєвої кислоти, у групі Г не було достовірних змін показників ліпідограми, спостерігалася лише тенденція до зниження рівня загального холестерину та тригліцеридів, а також до зростання ЛПВЩ, що свідчить про те, що генез дисліпідемії у даного контингенту пацієнтів більше зв'язаний з гіпотиреозом, ніж з НАЖХП та ЦД-2 або ПД. Дана гіпотеза підтверджується і наявністю позитивної динаміки вказаних показників у групах А, Б та В, де проводилася корекція тиреоїдного статусу. Достовірні зміни через 6 місяців спостерігалися лише в динаміці рівня тригліцеридів у пацієнтів груп А та В без істотної міжгрупової різниці. Через 12 місяців лікування вже були достовірними і зміни загального холестерину в цих групах, і зміна рівня тригліцеридів групи Б. Слід відмітити, що достовірне зростання рівня ЛПВЩ спостерігалася лише під впливом йосену, що, ймовірно, свідчить про позитивний гіполіпідемічний ефект селену,

що входить до його складу. Відомо, що гіпотиреоз є протипоказанням до призначення розувастатину у високих дозах через високий ризик виникнення рабдоміолізу, водночас він супроводжується вторинною гіперхолестеринемією з дисліпідемією, тому потребує призначення гіполіпідемічної терапії. Разом з тим, немає жодних застережень щодо використання розувастатину при субклінічному гіпотиреозі. З огляду на це, обґрунтованим є обов'язкова корекція тиреоїдного статусу, що дасть можливість досягти кращого гіполіпідемічного ефекту без збільшення доз розувастатину. Це забезпечить оптимальний гіполіпідемічний ефект при одночасній безпеці лікування.

Щодо впливу на стан печінки, то вираженість цитолітичного синдрому під впливом лікування слабшала у всіх групах, про що свідчить зниження рівня АЛТ та АСТ – результат гепатопротекторної дії есенціальних фосфоліпідів, альфа-ліпоевої кислоти та омега-3 ПНЖК. Проте в групі Г, попри тенденцію до позитивних змін,

достовірного зниження АЛТ та АСТ не відбулося ні через 6, ні через 12 місяців лікування. Ймовірніше за все, достовірне зниження трансаміназ у групах А, Б та В стало можливим лише завдяки паралельній корекції тиреоїдного статусу коморбідних пацієнтів.

Інтегрованим показником, що характеризує наявність надмірної маси тіла чи абдомінального ожиріння, і стан печінки (відкладання жиру в гепатоцитах, стеатоз), і ліпідний обмін, є індекс накопичення жиру в печінці (LAP – Lipid Accumulation Products), який вираховується за формулою: $LAP = (OT - 65) \times TG$ у чоловіків та $LAP = (OT - 58) \times TG$ у жінок, де OT – обсяг талії, TG – рівень тригліцеридів в ммоль/л.

Вважається [14], що при значенні $LAP \geq 4,28$ у пацієнта наявний стеатоз печінки. Оскільки даний індекс кількісно відображає наявність жиру в печінці, то він був використаний для оцінки динаміки лікування коморбідних пацієнтів. Динаміка показника проілюстрована на рисунку.

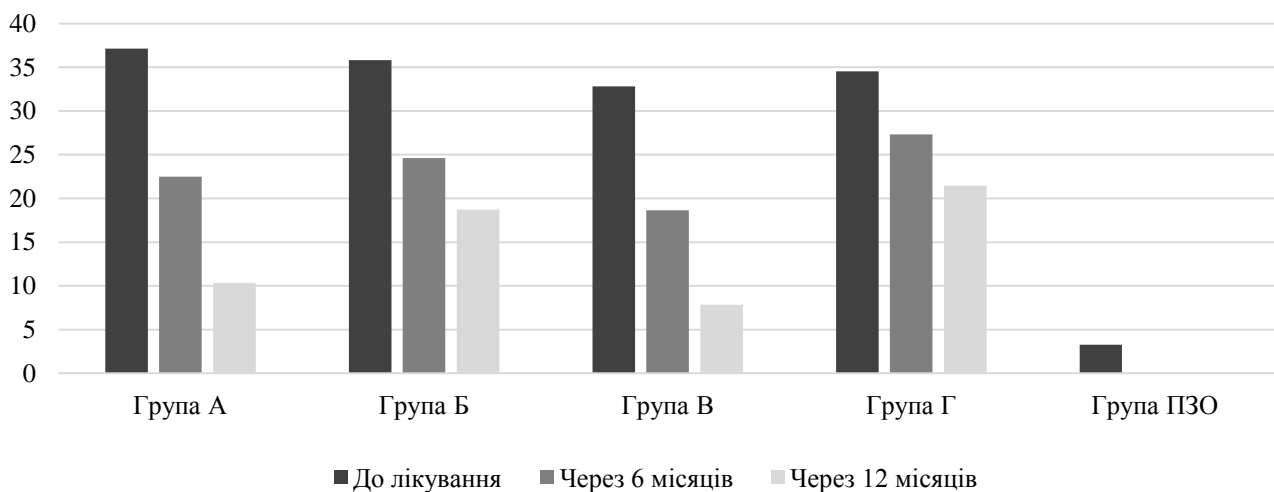


Рис. Динаміка зміни індексу LAP під впливом комплексного лікування

Як видно із рисунку, середні значення індексу LAP були достовірно вищими, ніж у контрольній групі ПЗО, що свідчить про підвищене накопичення жирів у печінці при зниженні функції ЩЗ. Під впливом лікування спостерігалось його достовірне зниження, причому динаміка змін індексу була стрімкою при призначенні левотироксину (група А) та йосену (група В), менш вираженою за умови додаткового призначення йодомарину (група Б) і недостатньою при відсутності корекції тиреоїдного статусу (група Г). Отже, тиреоїдний дефіцит за умови виникнення СГ сприяє відкладанню жирів у печінці, а тиреоїдні гормони впливають на жировий обмін і зменшують вміст ліпідів у печінці.

Висновки

1. Субклінічний гіпотиреоз часто супроводжує неалкогольну жирову хворобу печінки на фоні порушень вуглеводного обміну та потребує обов'язкової терапевтичної корекції з метою досягнення еутиреозу, а

також для більш ефективної гіполіпідемічної та гепатопротекторної дії основного лікування.

2. Замісна терапія левотироксином не має переваг перед корекцією харчового раціону за допомогою дієти та йосену, оскільки не виявлено достовірної різниці між впливом цих лікувальних схем на ліпідний обмін та на стан печінки у даного контингенту пацієнтів. Призначення самого йоду (без селену) за клінічною ефективністю дещо поступається корекції за допомогою вище вказаних схем.

3. З огляду на патогенетичні механізми субклінічного гіпотиреозу, його зв'язок з ендемічним дефіцитом йоду та селену, та враховуючи кращу переносимість та комплаєнтність, оптимальним шляхом корекції тиреоїдного статусу у пацієнтів з НАЖХП та ЦД-2/ПД є призначення дієти, що містить достатню кількість йоду та селену з додатковим вживанням йосену щоденно по 1 таблетці.

Перспективи подальшого розвитку в даному напрямку. З огляду на наявність змін в ліпідограмі, субклінічний гіпотиреоз можна вважати фактором

підвищення кардіоваскулярного ризику, що значно погіршує прогноз коморбідної патології та потребує корекції. У зв'язку з цим видається перспективною розробка чітких клінічних рекомендацій щодо ведення хворих з коморбідною патологією, що мають субклінічний гіпотиреоз.

Література

1. *Большова О.В.* Гіпотиреоз: сучасні аспекти діагностики та лікування / Здоров'я України. Медична газета <http://health-ua.com/articles/5137>
2. *Паньків В.І.* Методи дослідження функції щитоподібної залози / Международный эндокринологический журнал – 2012. – № 3 (43). – с.106-113.
3. *Фейса С.В.* Вікові та гендерні особливості субклінічного гіпотиреозу серед жителів Закарпаття / С.В.Фейса, С.О.Рудакова //Україна. Здоров'я нації. – 2017. – № 1 (42). – с.41-45.
4. *Arafat Kassem, Farag Khalil, Mokhtar Ragab Ramadan, Mohamed Rashed* (2017). Association and impact of non-alcoholic fatty liver disease on thyroid function. *Int. J. Curr. Res. Med. Sci.* 3(7): 94-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijcrms>.
5. *American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology.* Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015. *Endocr pract.* 2015; 21 (Suppl 1).
6. *Ballestri S.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31 (5): 936–44. doi: 10.1111/jgh.13264.
7. *Campbell-Scherer D.* Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer. *Evid Based Med.* 2010; Vol. 15: 165-166.
8. *Chung G.E., Kim D., Kim W. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of Hepatology*, 2012; vol. 57 no.1: 150-155.
9. *Clinical Management of Thyroid Disease / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick.* — John Hopkins University School of Medicine. — Baltimore, Maryland, 2009. — 860 p.
10. *D.d J.Stott, Jacobijn Gussekloo, Patricia M. Kearney, Nicolas Rodondi, Rudi G. J. Westendorp, Simon Moonijaart, Sharon Kean et al.* Study protocol: Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism – a randomized placebo controlled Trial (TRUST). *BMC Endocr Disord.* 2017; 17: 6. DOI: 10.1186/s12902-017-0156-8.
11. *Diez JJ, Iglesias P.* Subclinical hyperthyroidism in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2012; 42: 157-163.
12. *Eshraghian A., Hamidian Jahromi A.* Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: A systematic review. *World Gastroenterol* 2014; 20 (25): 8102-8109.
13. *Ludwig U, D Holzner D, Denzer C, Greinert AI, Haenle MM, Oeztuerk S, Koenig 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 Endocrine Disorders* (2015) 15:41.
14. *Non-alcoholic fatty liver disease.* Clinical recommendations of EASL-EASD-EASO. *Journal of Hepatology.* 2016; Vol. 64: P.1388-1402.
15. *Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice / M. Fortin, G. Bravo, C. Hudon [et al.] // Ann Fam Med.* 2005; Vol. 3: 223-228.
16. *Simon H.S. Pearce, George Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani, Robin P. Peeters, Salman Razvi, and Jean-Louis Wemeau.* 2013 ETA Guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013 Dec; 2(4): 215-228.
17. *Tagami T., Kimura H., Ohtami S., Tanaka T., Hata S. et al.* PHPH study group: multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocr.* 2011; 58: 449-57.

Дата надходження рукопису до редакції: 17.04.2018 р.

Терапевтические возможности коррекции субклинического гипотиреоза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нарушением углеводного обмена

С.В.Фейса

Ужгородский национальный университет

Цель – изучить влияние коррекции тиреоидного статуса с помощью левотироксина, йода и селена на динамику лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, щитовидной железы и липидного обмена у пациентов с субклиническим гипотиреозом и неалкогольной жировой болезнью печени на фоне нарушения углеводного обмена.

Методы исследования. Использованы клинические, лабораторные, инструментальные, расчетные и статистические методы. Обследовано 72 пациентов с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена, которые имели сопутствующий субклинический гипотиреоз. В зависимости от коррекции тиреоидного статуса, все больные разделены на 4 группы.

Результаты. В пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и субклиническим гипотиреозом уровень ТТГ снижался не только под влиянием заместительной терапии левотироксином, но и в результате назначения йода и селена. Коррекция пищевого рациона с помощью диеты и йосена, который содержит йод и селен, сопровождалась лучшей динамикой снижения ТТГ и, в отличие от заместительной терапии левотироксином, хорошо переносилась больными.

Выводы. Субклинический гипотиреоз может сопровождать неалкогольную жировую болезнь печени и требует обязательной терапевтической коррекции с целью достижения эутиреоза, а также для более эффективного гиполлипидемического и гепатопротекторного действия основного лечения. Оптимальным путем коррекции тиреоидного статуса таких пациентов является пищевой рацион с достаточным количеством йода и селена с дополнительным назначением йосена.

Ключевые слова: Неалкогольная жировая болезнь печени, нарушение углеводного обмена, субклинический гипотиреоз, йод, селен, левотироксин, коррекция тиреоидного статуса, пищевой рацион.

Therapeutic possibilities of correction of subclinical hypothyroidism in patients with nonalcoholic fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorder

S.V.Feisa

Uzhhorod National University

The goal: to study the influence of thyroid status correction by the levothyroxine or iodine and selenium on the dynamic of laboratory parameters that characterize the state of the liver, thyroid gland and lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease at the background of carbohydrate metabolism disorders.

Research methods. Clinical, laboratory, instrumental, calculation and statistical methods were used. 72 patients with NAFLD and disorders of carbohydrate metabolism who had concomitant subclinical hypothyroidism were examined. Depending on the correction of the thyroid status, all patients are divided into 4 groups.

Results. In patients with non-alcoholic fatty liver disease and subclinical hypothyroidism the TSH level was reduced not only by the replacement therapy with levothyroxine, but also by the administration of iodine and selenium. Correction with diet and yosene, which contains iodine and selenium, was accompanied with better dynamics of TSH decrease and, in contrast to levothyroxine replacement therapy, was well tolerated by patients.

Conclusions. Subclinical hypothyroidism may accompany nonalcoholic fatty liver disease and requires a mandatory therapeutic correction to achieve euthyroidism, as well as for more effective hypolipidemic and hepatoprotective action of the basic treatment. The optimal way of correcting the thyroid status of such patients is a diet with a sufficient amount of iodine and selenium with the addition of yosene.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, carbohydrate metabolism disorders, subclinical hypothyroidism, iodine, selenium, levothyroxine, correction of thyroid status, food ration.

Відомості про автора

Фейса Сніжана Василівна – к.мед.н., доцент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, вул. Собранецька, 148.