

І.І. Свистун

## МОЖЛИВІСТЬ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПЕЧІНКИ

*Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль*

### ВСТУП

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ), або хвороба Грейвса, або хвороба Базедова – системне автоімунне захворювання, що розвивається внаслідок утворення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ) і клінічно проявляється ураженням щитоподібної залози (ЩЗ) із розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреοїдною патологією: ендокринною офтальмопатією (ЕО), претибіальною мікседемою, акропатією. Гормони, що синтезуються щитоподібною залозою, тироксин ( $T_4$ ) і трийодтиронін ( $T_3$ ), необхідні для нормального розвитку, росту й функціонування органів [1]. Ці гормони регулюють метаболізм усіх клітин, проявляють анаболічні, катаболічні ефекти, підвищують чутливість клітин до дії інших гормонів. Надлишок тиреοїдних гормонів у крові призводить до порушення стану різних органів і систем і розвитку клінічних проявів синдрому тиреотоксикозу, в тому числі викликає порушення функціонування шлунково-кишкового тракту. Тиреотоксикоз може маніфестувати симптомами, які вказують на патологію травної системи, що часто недооцінюється. Крім того, пацієнти з дисфункцією ЩЗ мають підвищений ризик розвитку специфічної патології – як внаслідок самої дисфункції, так і зумовленої прийманням медикаментозних засобів етіопатогенетичної терапії.

Поширеність синдрому тиреотоксикозу в Україні (станом на 1.01.2010 р.) становила 109,7 на 100 тис. населення, захворюваність населення України на тиреотоксикоз 2009 року – 12,9 на 100 тис. населення. Щорічний приріст числа зареєстрованих хворих досягає 4,7% [1].

Відзначається, що провідним механізмом розвитку патологічного стану у хворих на ДТЗ є наростання порушень у системі імунного контролю та активності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на тлі зниження активності антиоксидантних систем захисту. Сьогодні бракує відомостей про функціонування печінки в

умовах тиреотоксикозу, водночас печінка є основним органом, в якому відбувається метаболізм тиреοїдних гормонів.

Печінка відіграє центральну роль у дейодуванні тиреοїдних гормонів з утворенням їх активніших та інактивованих форм, виконує специфічні функції, пов'язані з транспортом і метаболізмом тиреοїдних гормонів. Так, у печінці локалізуються дейодинази 1-го та 3-го типів – ферменти метаболізму тиреοїдних гормонів. Дейодиназа 1-го типу бере участь у перетворенні  $T_4$  на більш активний  $T_3$ , а дейодиназа 3-го типу – у перетворенні  $T_4$  на  $rT_3$ ,  $T_3$  на  $T_2$  та  $rT_3$  на  $rT_2$  шляхом дейодування внутрішнього кільця [11, 12, 18]. У дослідженнях зі  $^{131}I$  показано, що за один пасаж печінка екстрагує 5-10% плазматичного  $T_4$ , причому не лише вільного, але й зв'язаного з білком [15].

Порушення функції печінки спостерігається у 15-76% хворих на дифузний токсичний зоб, хоча патофізіологію цих змін до цих пір остаточно не вивчено. Вважається ймовірною комбінація кількох чинників, таких як венозний застій у печінці та підвищене споживання кисню, зниження синтезу жовчних кислот і пригнічення активності глюкуронілтрансферази [2, 7]. За цих умов гістологічно в печінці спостерігаються неспецифічні зміни. Крім того, зазначається, що у пацієнтів із високими рівнями  $T_3$  і  $T_4$  розвивається тяжка гіпоксемія, внаслідок чого підвищується ризик руйнування периферичних частин печінкових ацинусів [17].

Простежується зв'язок між захворюваннями печінки та патологією щитоподібної залози. Наприклад, за цирозу печінки спостерігали збільшення ЩЗ на 17% у 118 обстежених за даними УЗД [3]. Також виявлено, що у хворих на цироз печінки зменшується органіфікація йоду щитоподібною залозою, що корелює з тяжкістю захворювання [16]. Крім того, відзначено зміни у вмісті гормонів, а саме – зниження рівнів загального й вільного  $T_3$  і підвищення рівня  $rT_3$ ,

що, можливо, відображає зниження активності дейодинази 1-го типу [10].

Серед пацієнтів із хронічним гепатитом, обумовленим первинним біліарним цирозом, або із хронічним автоімунним гепатитом відзначається підвищена частота автоімунних захворювань щитоподібної залози [5, 9].

У свою чергу, патологія щитоподібної залози відбивається на структурі та функціях печінки. Так, у хворих на ДТЗ порушення функції печінки трапляються досить часто. За даними Biscoveanu M., Hasinski S., близько 37% обстежених із ДТЗ мають різноманітні порушення функціональних тестів, серед них підвищення АЛТ (26%), АСТ (17%), ЛФ (33%), ГГТ (26%), загального білірубину (8%) [4]. Gürlek A., Sobankara V., Bayraktar M. відзначили за ДТЗ наявність у 60,5% випадків хоча б одного відхилення від норми – АЛТ (23,3%), АСТ (14%), ЛФ (44,2%), ГГТ (14%) [9]. Хоча деякі автори вказують, що лише 15% пацієнтів із тиреотоксикозом мають одне або кілька порушень функції печінки, серед яких найбільш поширеними були порушення білкового обміну, збільшення рівнів ЛФ, АСТ і білірубину [6]. Beckett G.J. et al. на підставі вивчення вмісту в плазмі глутатіон-S-трансферази зробили висновок, що тиреотоксикоз може провокувати субклінічне ураження печінки у значної частини пацієнтів, яке минає після ефективного лікування [2]. Ними також виявлено, що пацієнти, які отримують замісну терапію L-тироксином, можуть мати подібне субклінічне ураження печінки.

Підвищення рівня печінкових ферментів та ураження печінки пов'язано не лише з тиреотоксикозом, а й з антитиреоїдною терапією [14]. Так, підвищені рівні АСТ і АЛТ відзначаються приблизно у 30% пацієнтів, які лікуються пропілтіоурацилом (ПТУ) [19]. За даними Gürlek A. et al., через 6 тижнів лікування ПТУ виявлено підвищення рівня печінкових ферментів у 16,3% випадків [9]. Підвищення рівня АСТ було дозозалежним, рівні АСТ і АЛТ були найвищими у перші кілька тижнів лікування, а потім, зі зменшенням дози препарату, швидко знижувалися [8]. У невеликої кількості пацієнтів (близько 1%) розвивається блискавична печінкова недостатність, що може вимагати трансплантації печінки [13].

На тлі терапії карбімазолом і метимазолом аномалії функції печінки трапляються рідше. Приймання цих препаратів може індукувати холестазаз як ідіосинкразію, коли переважним порушенням є підвищення рівнів білірубину, луж-

ної фосфатази та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази. Ці ознаки печінкової дисфункції зазвичай відзначаються у перші 2-3 тижні після початку терапії, але можуть також зберігатися й протягом декількох місяців після припинення приймання препарату.

Тому тісний взаємозв'язок функціонування печінки та щитоподібної залози привертає до себе особливу увагу, а розробка способу захисту гепатоцитів і підвищення їх функціональної здатності у хворих на ДТЗ є актуальною.

Одним із таких засобів може бути  $\alpha$ -ліпоєва кислота (ЛК), яка відіграє важливу роль в енергетичному обміні клітин у циклі Кребса. Метаболізується ЛК в основному в печінці і бере участь в окислювальному декарбоксілюванні піровиноградної,  $\alpha$ -кетоглутарової та інших кетокислот. ЛК притаманні антитоксичні та антиоксидантні властивості, вона також здатна опосередковано відновлювати інші антиоксиданти. Наявність тіолових (сульфгідрильних) груп у молекулі ЛК додає їй властивості антиоксиданту, що сприяє ефективнішій репарації молекул ДНК після пошкодження внаслідок окислювального стресу завдяки властивостям  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти відновлювати запаси глутатіону. Крім того, ЛК бере участь у регулюванні ліпідного та вуглеводного обміну, поліпшує функцію печінки внаслідок гепатопротекторної, антиоксидантної та дезінтоксикаційної дії.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Безпечність та ефективність застосування ЛК оцінено у 56 пацієнтів (II група) із дифузним токсичним зобом. ЛК протягом перших 10 днів вводили внутрішньовенно в дозі 600 мг 1 раз на добу, підтримувальну терапію проводили в дозі 600 мг/добу перорально протягом 2 місяців. Серед хворих у 18 діагностовано тиреотоксикоз середньої тяжкості, а у 38 – тяжкий. З них 45 жінок та 11 чоловіків, середній вік хворих склав  $46,5 \pm 2,8$  року. До контрольної групи увійшли 20 здорових осіб. Групу порівняння (I група) склали 36 пацієнтів із ДТЗ, які отримували стандартну терапію, що включала тиреостатичні препарати з групи тіонамідів,  $\beta$ -блокатори, седативні засоби. Серед них у 14 діагностовано тиреотоксикоз середньої тяжкості, а у 22 – тяжкий. З них 31 жінка і 5 чоловіків, середній вік –  $44,0 \pm 1,8$  року.

Діагноз було верифіковано у відповідності до стандартних клінічних і лабораторно-інстру-

ментальних методів обстеження. Дослідження функціонального стану щитоподібної залози проводили за допомогою визначення вмісту в сироватці крові вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону.

Обстеження проводили на 2-3-й день по госпіталізації та через 1 місяць. Для оцінки функціонального стану печінки визначали показники загального білірубину та його фракцій, загального білка, лужної фосфатази, гама-глутаміл-транспептидази, АЛТ, АСТ, показники ліпідограми за загальноприйнятими методиками. Також визначали активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) шляхом дослідження кількості малонового діальдегіду (МДА) за способом Плассер, вираженість ендогенної інтоксикації – за еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) за реакцією з метиленовим синім і рівнями молекул середньої маси (МСМ 254 і МСМ 280) за методом Габриеляна Н.І. Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за рівнями супероксиддисмутази (СОД) за методом Дубініної Е.Е., церулоплазміну (ЦП) за Равіним.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В обстежених рівень ТТГ був нижчим від нормальних значень, а вміст в<sub>Т<sub>4</sub></sub> і в<sub>Т<sub>3</sub></sub> в усіх випадках перевищував верхню межу норми, що є свідченням розвитку тиреотоксикозу. За результатами ультразвукового дослідження в усіх обстежених було виявлено гіперплазію ЩЗ різного ступеня, дифузне зниження ехогенності та підвищену васкуляризацію часток, осередкових утворень не знайдено.

Вивчення показників біохімічного аналізу крові виявило тенденцію до підвищення вмісту трансаміназ, зниження рівня загального білка та холестерину. Виявлено вірогідне підвищення у хворих I та II груп рівня АЛТ у 22,2% і 19,6% випадків відповідно, АСТ – в 11,1% і 14,3%, бі-

лірубину – у 5,5% та 8,9%, зниження кількості загального білка – в 11,1% і 16,0%, холестерину – у 16,6% і 16,0% випадків відповідно. На тлі стандартної терапії у I групі не виявлено вірогідних змін жодного з досліджуваних параметрів. За лікування із застосуванням ЛК спостерігалось вірогідне зниження рівнів АЛТ, АСТ, білірубину і підвищення кількості загального білка та холестерину.

Дослідження параметрів ендогенної інтоксикації виявило підвищення рівнів молекул середньої маси МСМ 254, МСМ 280 та еритроцитарного індексу інтоксикації порівняно з контролем (у I групі у 1,7, 1,89 і 2,8 рази та у II групі у 1,63, 1,85 і 2,9 рази відповідно), що свідчить про посилення ендотоксикозу (табл. 1). Внаслідок проведеного лікування спостерігалось поліпшення всіх указаних показників, які вірогідно знижувались порівняно з вихідними значеннями, проте не досягали контрольних значень. За додаткового введення до схеми лікування ЛК відзначено вірогідно більше зниження показників ендогенної інтоксикації протягом 1 місяця лікування, які лише незначно (на 14-18%) перевищували показники контрольної групи.

У результаті аналізу стану ПОЛ встановлено, що рівень МДА, який є продуктом ліпопероксидації, значно підвищено в обох групах дослідження (у 2,2 і 2,4 рази відповідно). Визначення активності антиоксидантної системи виявило, що вміст СОД знижувався, а ЦП – підвищувався порівняно з контрольною групою. У хворих на ДТЗ I та II груп рівень СОД знижувався в 1,3 та 1,4 рази, а ЦП – підвищувався в 1,8 та 1,7 рази відповідно. Тобто, зазначені зміни вказують на активацію ПОЛ і зниження антиоксидантного захисту у пацієнтів із ДТЗ, вірогідної різниці між вихідними значеннями досліджуваних показників у групі порівняння та групі обстеження не виявлено (табл. 2).

Таблиця 1

### Показники ендогенної інтоксикації у хворих на дифузний токсичний зоб

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на ДТЗ перед початком лікування, I група (n=36)	Хворі на ДТЗ перед початком лікування, II група (n=56)	Хворі на ДТЗ через 1 міс. лікування, I група (n=36)	Хворі на ДТЗ через 1 міс. лікування, II група (n=56)
МСМ 254	334,1±2,64	565,62±12,71*	547,24±11,65*	426,14±10,40* <sup>0</sup>	396,15±9,67* <sup>0,×</sup>
МСМ 280	147,5±1,23	280,08±7,83*	273,38±8,64*	193,78±3,75* <sup>0</sup>	168,84±4,72* <sup>0,×</sup>
ЕІІ	22,25±1,22	62,71±1,04*	64,79±1,13*	35,62±1,12* <sup>0</sup>	26,28±1,07* <sup>0,×</sup>

**Примітка:** \* – різниця з контролем вірогідна ( $p < 0,05$ ); <sup>0</sup> – різниця показників перед і після лікування вірогідна ( $p < 0,05$ ), <sup>×</sup> – різниця показників між групами хворих після лікування вірогідна ( $p < 0,05$ ).

## Показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на дифузний токсичний зоб

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на ДТЗ перед початком лікування, I група (n=36)	Хворі на ДТЗ перед початком лікування, II група (n=56)	Хворі на ДТЗ через 1 міс. лікування, I група (n=36)	Хворі на ДТЗ через 1 міс. лікування, II група (n=56)
МДА	2,81±0,095	6,33±0,15*	6,74±0,15*	4,14±0,11 <sup>*,0</sup>	3,15±0,09 <sup>*,0,x</sup>
СОД	60,3±0,09	46,78±0,53*	42,47±0,55*	53,68±0,75 <sup>*,0</sup>	58,84±0,79 <sup>*,0,x</sup>
ЦП	245,6±2,6	449,0±9,32*	421,5±8,57*	315,62±4,1 <sup>*,0</sup>	300,28±2,47 <sup>*,0,x</sup>

**Примітка:** \* – різниця з контролем вірогідна ( $p < 0,05$ ); 0 – різниця показників перед і після лікування вірогідна ( $p < 0,05$ ), x – різниця показників між групами хворих після лікування вірогідна ( $p < 0,05$ ).

В обох групах через 1 місяць лікування спостерігалася тенденція до нормалізації, більш виражена за додаткового введення у лікування ліпоєвої кислоти. У II групі виявлено зниження рівня МДА на 63%, тоді як у I групі – на 35%. Рівень СОД підвищився на 14% у I групі, але не досяг контрольних значень, у II групі – на 38%. Показники СОД за додаткового введення ЛК через 1 місяць лікування вірогідно не відрізнялися від контрольних.

## ВИСНОВКИ

1. На тлі терапії препаратом  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти через 4 тижні відзначено тенденцію до нормалізації рівноваги між про- та антиоксидантною системами та підвищення детоксикаційної функції печінки.

2. Спостерігалася зниження показників ендогенної інтоксикації (молекул середньої маси та індексу еритроцитарної інтоксикації) та вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (малонового діальдегіду) і підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту.

3. Доведено переваги включення до стандартної терапії  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, що визначаються її достатнім антиоксидантним і детоксикаційним ефектом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Паньків В.І.* Практична тиреоїдологія (монографія). Донецьк: Заславський О.Ю., 2011. – 224 с.
2. *Beckett G.J., Kelleth H.A., Gow S.M., Hussey A.J., Hayes J.D., Toft A.D.* Raised plasma glutathione S-transferase values in hyperthyroidism and in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement: evidence for hepatic damage // *Br. Med. J. (Clin Res Ed)*. – 1985. – Vol. 291 (6493). – P. 427-431.
3. *Bianchi G.P., Zoli M., Marchesini G., Volta U., Vecchi F., Iervese T., Bonazzi C., Pisi E.* Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver // *Liver*. – 1991. – Vol. 11. – P. 71-77.
4. *Biscoveanu M., Hasinski S.* Abnormal results of liver function tests in patients with Graves' disease // *Endocr. Pract.* – 2000. – Vol. 6. – P. 367-369.
5. *Crowe J.P., Christensen E., Butler J., Wheeler P., Doniach D., Keenan J., Williams R.* Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome // *Gastroenterology*. – 1980. – Vol. 78. – P. 1437-1441.
6. *Fuad S., Ashkar M., Miller R. et al.* Liver disease in hyperthyroidism // *Southern medical journal*. – 1971. – Vol. 64, № 4.
7. *Gurlek A., Cobankara V., Bayraktar M.* Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy // *J. Clin. Gastroenterol.* 1997. – Vol. 24. – P. 180-183.
8. *Kim H.J., Kim B.H., Han Y.S., Yang I., Kim K.J., Dong S.H., Chang Y.W., Lee J.I., Chang R.* The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 165-169.
9. *Krawitt E.L.* Autoimmune hepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 897-903.
10. *L'age M., Meinhold H., Wenzel K.W., Schleuse-ner H.* Relations between serum levels of TSH, TBG, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, rT<sub>3</sub> and various histologically classified chronic liver diseases // *J. Endocrinol. Invest.* – 1980. – Vol. 3. – P. 379-383.
11. *Larsen P.R., Berry M.J.* Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases. *Ann. Rev. Nutr.* – 1995. – Vol. 15. – P. 323-352.
12. *Leonard J.L., Kohrle J.* Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: *Braverman L.E., Utiger R.D. (eds). The Thyroid*. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P. 125-161.
13. *Levy M.* Propylthiouracil hepatotoxicity: a review and case presentation // *Clin. Pediatr. (Phila)* – 1993. – Vol. 32. – P. 25-29.
14. *Malik R., Hodgson H.* The relationship between

- the thyroid gland and the liver // QJM. – 2002. – Vol. 95. – P. 559-569.
15. Mendel C.M., Cavalieri R.R., Weisiger R.A. Uptake of thyroxine by the perfused rat liver: implications for the free hormone hypothesis // Am. J. Physiol. – 1988. – Vol. 255. – P. E110-119.
  16. Sakurabayashi S., Sezai S., Yamamoto Y., Yoshino K., Hirano M., Iwase T., Oka H., Okano K. Reduced thyroidal uptake of inorganic iodine in liver cirrhosis // J. Med. – 1996. – Vol. 27 (3-4). – P. 193-204.
  17. Vasilopoulou-Sellin R., Sellin J.H. In: Werner and Ingbar's. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. Braverman L.E., Utiger R.D., (eds). – Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. – Vol. 47. – P. 632-636.
  18. Visser T.J. Pathways of thyroid hormone metabolism // Acta Med. Austr. – 1996. – Vol. 23. – P. 10-16.
  19. Williams K.V., Nayak S., Becker D., Reyes J., Burmeister L.A. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 1727-1733.

## РЕЗЮМЕ

**Возможность оптимизации лечения диффузного токсического зоба методом коррекции функциональных изменений печени И.И. Свистун**

Изучалось влияние  $\alpha$ -липоевой кислоты на функциональные изменения печени у больных диффузным токсическим зобом в течение месяца. Выявлено положительное влияние на показатели трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, общего белка, а также уменьшение окислительного стресса и снижение уровня эндогенной интоксикации, что позволяет рекомендовать липоевую кислоту в качестве вспомогательного средства в лечении больных диффузным токсическим зобом.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, диффузный токсический зоб, печень, липоевая кислота.

## SUMMARY

**Opportunity to optimize the treatment of diffuse toxic goiter by the method of correction of functional liver changes I. Svystun**

The effect of  $\alpha$ -lipoic acid on functional liver changes of patients with a diffuse toxic goiter during the month was studied. Positive influence on the indices of aminotranferases, bilirubine, alkaline phosphatase, total protein and also reduction of oxidative stress and decreased of endogenous intoxication level were shown that allows to recommend lipoic acid as as an adjuvant in the treatment of patients with diffuse toxic goiter.

**Key words:** thyroid, diffuse toxic goiter, liver, lipoic acid.

Дата надходження до редакції 10.05.2011 р.