

УДК 616.36-002-003.826-06:616.441-008.64]-07  
DOI 10.11603/2415-8798.2016.2.6690

©О. К. Мелеховець, Д. О. Жалдак  
Сумський державний університет, медичний інститут

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ – Неалкогольна жирова хвороба печінки за останнє десятиліття привернула до себе увагу значної кількості як науковців, так і практичних лікарів. З одного боку, це пов'язано з накопиченням великої кількості досліджень про патогенетичні механізми розвитку захворювання, а з іншого – збільшенням випадків діагностування захворювання як самостійної нозологічної одиниці або як супутнього. Незалежно від умов виникнення та перебігу захворювання, НАЖХП є предиктором розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ – Неалкогольная жировая болезнь печени за последнее десятилетие привлекла к себе внимание значительного количества как ученых, так и практических врачей. С одной стороны, это связано с накоплением большого количества исследований о патогенетических механизмах развития заболевания, а с другой – увеличением случаев диагностирования заболевания как самостоятельной нозологической единицы или в качестве сопутствующего. Независимо от условий возникновения и течения заболевания, НАЖХП является предиктором развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

FEATURES OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM – Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) over the past decade has attracted the attention of a significant number of scientists and practitioners. On the one hand it is due to the accumulation of a large number of studies of pathogenetic mechanisms of disease, and on the other hand – there are a lot of cases of diagnosing the disease as an independent nosological unit or as comorbidities. Whatever the conditions and courses of disease, NAFLD is a predictor of complications of cardio – vascular system.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпотиреоз, дисліпідемія, ФіброМакс.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, гипотиреоз, дислипидемия, ФиброМакс.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, hypothyroidism, dyslipidemia, FibroMax.

**ВСТУП** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) розвивається на фоні захворювань із різноманітними етіологічними чинниками, але вони об'єднуються загальною патоморфологічною ознакою: жировою інфільтрацією паренхіми печінки в поєднанні з асептичним запаленням та наступним фіброгенезом. НАЖХП – це поліетіологічний дифузний дисметаболічний процес, що триває понад 6 місяців та передбачає жирову дистрофію гепатоцитів із гістіолімфоцитарною інфільтрацією печінкових часточок, гіперплазією перисинусоїдальних зірчастих клітин та фіброзом зі збереженням архітекtonіки печінки (E. M. Brunt, 2004) [1]. НАЖХП охоплює спектр патологій печінки: жирову дистрофію, жирову дистрофію із запаленням та ушкодженням гепатоцитів – стеатогепатит та фіброз із можливістю прогресії до цирозу і навіть за результатами деяких досліджень – до гепатоцелюлярної карциноми [2, 3]. НАЖХП є значною проблемою в країнах як Заходу, так і Сходу. НАЖХП в індустріально розвинутих країнах реєструється у 20–35 % дорослого населення; у жінок віком понад 40 років жирова дистрофія печінки спостерігається в 75 % випадків. Щорічно внаслідок росту випадків ожиріння та цукрового діабету 2 типу виникають

2 нових випадки НАЖХП і навіть серед донорів печінки з нормальним рівнем трансаміназ стеатоз виявляється у 20 %. За даними Національного дослідження здоров'я та харчування III (NHANES III – Third National Health and Nutritional Examination Survey, 1988–1994), поширеність жирової дистрофії печінки становила до 16 % випадків у пацієнтів із нормальною масою тіла та до 76 % – у хворих з ожирінням [4, 5]. В популяційному дослідженні, яке було основане на використанні магнітно-резонансної спектроскопії, з включенням 2287 пацієнтів (США) було встановлено, що розповсюдженість НАЖХП становить 32 % [6, 7]. При використанні менш чутливих методів, наприклад ультразвукової діагностики (УЗД), в популяційному дослідженні в Японії, Китаї та Італії рівень розповсюдженості НАЖХП склав від 13 до 25 %. НАЖХП не обмежується лише дорослим контингентом – 10 % дітей та підлітків США страждають від НАЖХП [8]. Статистичних даних щодо поширення НАЖХП в Україні немає, але відомо, що більше ніж у 80 % пацієнтів із діагностованою НАЖХП виявляють ознаки інсулінорезистентності (ІР), а інші складові метаболічного синдрому сильно корелюють із вираженням жирової дистрофії печінки [9–11]. Дисліпідемія виявляється у 20–80 % пацієнтів із НАЖХП.

Одним із найбільш поширених неінфекційних захворювань XXI сторіччя є захворювання щитоподібної залози, які займають провідне місце у структурі ендокринної патології (47,3 %) [12]. На даний час в Україні зареєстровано близько 80 тис. хворих на гіпотиреоз (у 1999 році – 53 тис.), і показники захворюваності продовжують щорічно збільшуватися [13]. Дисліпідемія, яка спостерігається при гіпотиреозі, характеризується підвищенням в сироватці крові рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), що зумовлено зниженням вмісту рецепторів ЛПНЩ у печінці й унаслідок цього до зменшення печінкової екскреції холестерину (ХС), а далі до підвищення рівня ЛПНЩ і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), багаті на апо-В-ліпопротеїни. При тривалоіснуючому гіпотиреозі відбувається порушення структури ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і порушення зворотного транспорту ХС [14]. Експресія рецепторів ЛПНЩ регулюється за принципом зворотного зв'язку внутрішньоклітинним вмістом ХС, який опосередкований стеролзв'язаним регуляторним білком-2 (СЗРБ-2) [15]. СЗРБ-2 регулюється тиреоїдними гормонами та підвищення його продукції може призвести до активізації експресії гена рецептора ЛПНЩ та попередження гіперхолестеринемії [15]. Тривалоіснуючий гіпотиреоз зумовлює зміну структури ЛПВЩ та апо- $\alpha$ 16, які є коактиваторами ХС-ефірного транспортного білка (ХЕТБ) за рахунок збільшення рівня фосфоліпідів (ФЛ) та апо-Е і зниження фракційного катаболічного коефіцієнта (ФКК) [14]. Таким чином, при гіпотиреозі відбувається порушення структури ЛПВЩ та зворотного транспорту ХС, який є основним антиатерогенним процесом в організмі людини [16].

Метою дослідження було дослідити особливості перебігу НАЖХП та дисліпідемії у хворих на гіпотиреоз.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Критеріями включення у дослідження була наявність гіперхолестеринемії у хворих при первинному обстеженні у лікаря загальної практики. В дослідження було включено 56 хворих, яких поділили на дві групи. До першої групи увійшли 30 хворих із НАЖХП, до другої групи – 26 хворих із гіпотиреозом незалежно від еті-

ологічного фактора його виникнення (стаж захворювання встановити було складно). 1-й етап дослідження включав порівняльну характеристику груп та прояв НАЖХП у хворих на гіпотиреоз. На 2-му етапі хворим другої групи було запропоновано замісну гормонотерапію (ЗГТ) L – тироксином у дозі 100–150 мг (група 2А) протягом 2-х місяців.

Клінічне обстеження хворих включало: збір та деталізацію скарг, анамнез захворювання, об'єктивний огляд усіх органів та систем. Лабораторне обстеження включало проведення загальноклінічних аналізів (клінічний аналіз крові та сечі), біохімічного аналізу крові (загальний білок, білкові фракції, АлАТ, АсАТ, ГГТ, загальний білірубін, загальний ХС), ліпідного профілю (ХС, тригліцериди (ТГ), ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, індекс атерогенності), аналізу крові на гормони щитоподібної залози (тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин (Т4)). Усім хворим було проведено УЗД органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) та щитоподібної залози. Для виявлення та оцінки ступеня вираження патологічних змін в печінці проводився тест "ФіброМакс", який розраховували за такою формулою:  $f=4.467 \times \log[\alpha 2 \text{макроглобулін (г/л)}] - 1.357 \times \log[\text{гаптоглобін (г/л)}] + 1.017 \times \log[\gamma \text{ГГТ (од./л)}] + 0.0281 \times [\text{вік (роки)}] + 1.737 \times \log[\text{білірубін (ммоль/л)}] -$

$1.184 \times [\text{аполіпопротеїн А1 (г/л)}] + 0.301 \times \text{стать (ж.=0, ч.=1)} - 5.540$ . Але для більш швидкого підрахунку тесту провідним розробником ІТ – компанією "Materialise Ukraine" була створена комп'ютерна програма.

Клінічні спостереження були проведені на базі терапевтичного відділення Сумської міської лікарні № 4.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica – 6.0.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основою для розподілу хворих на досліджувані групи стали дані клінічних та лабораторних ознак гіпотиреозу та НАЖХП (табл. 1).

При аналізі отриманих результатів ми встановили, що всі пацієнти (100 %) другої групи мали прояви дисліпідемії, що є наслідком патогенетичних процесів перебігу захворювання, тоді як 12 пацієнтів (46 %) на момент обстеження вже мали прояви НАЖХП, що було підтверджено результатами УЗД та тестом "ФіброМакс". Тому для подальшого вивчення динаміки ліпідного обміну та особливостей перебігу НАЖХП у хворих із гіпотиреозом, на 2-му етапі дослідження пацієнтам другої групи була призначена ЗГТ (табл. 2).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика першої та другої груп

Критерій	Перша група (n=30)		Друга група (n=26)	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
1. Антропометричні дані:				
• Маса, кг	101±6	100±5	102±8	105±8
• Об'єм талії, см	138±19	130±15	135±22	130±18
• Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	37,2±2,0		38,0±1,8	
2. Біохімічний аналіз крові:				
• АЛТ, Од/л	51±8 (σ=11,3)		32±4 (σ=5,6)	
• АСТ, Од/л	40±2 (σ=2,8)		35±2 (σ=2,8)	
• ГГТ, Од/л	63±27 (σ=38,2)		55±3 (σ=4,2)	
3. Ліпідний профіль:				
• Загальний ХС, ммоль/л	6,2±1,1 (σ=1,5)		6,1±0,4 (σ=0,56)	
• ТГ, ммоль/л	3,1±0,8 (σ=1,4)		3,0±0,2 (σ=0,28)	
• ЛПВЩ, ммоль/л	0,76±0,09 (σ=0,12)		0,8±0,1 (σ=0,14)	
• ЛПНЩ, ммоль/л	4,1±0,4 (σ=0,56)		4,4±0,5 (σ=0,7)	
• Індекс атерогенності	7,0±0,4 (σ=0,56)		6,6±0,5 (σ=0,7)	
4. ТТГ, мМО/мл	15,09±3,31 (σ=4,6)		2,15±0,75 (σ=1,06)	
5. УЗД ОЧП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ознаки жирового гепатозу I ступеня – 15 чоловіків</li> <li>• жировий гепатоз II ступеня – 10 чоловік</li> <li>• ознаки хронічного холециститу з явищем дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВШ) – 5 чоловік</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• жировий гепатоз I ступеня – 12 чоловіків</li> <li>• гепатоспленомегалія – 2 чоловіки</li> <li>• ознаки хронічного холециститу з ДЖВШ – 3 чоловіки</li> </ul>	
6. Тест "ФіброМакс" (стадії розвитку фіброзу)	F0-F1 – 5 пацієнтів F1 – 8 пацієнтів F1-F2 – 5 пацієнтів		F0-F1 – 5 пацієнтів F1-F2 – 7 пацієнтів	

Примітка. σ – середнє квадратичне відхилення.

Таблиця 2. Зміна показників ліпідного профілю та прояву НАЖХП у пацієнтів другої групи до та після ЗГТ

Критерій	Група	
	друга група (n=26)	друга (2А) група (друга група + ЗГТ)
ТТГ, мМО/мл	15,09±3,31	6,24±3,81
1. Ліпідний профіль:		
• Загальний ХС, ммоль/л	6,1±0,4	4,9±0,3
• ТГ, ммоль/л	3,0±0,2	1,7±0,4
• ЛПВЩ, ммоль/л	0,8±0,1	0,83±0,08
• ЛПНЩ, ммоль/л	4,4±0,5	3,5±0,2
Індекс атерогенності	6,6±0,5	5,8±0,2
2. УЗД ОЧП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• жировий гепатоз I ступеня – 2 чоловіки</li> <li>• гепатоспленомегалія – 2 чоловіки</li> <li>• ознаки хронічного холециститу з ДЖВШ – 3 чоловіки</li> </ul>	Без змін
3. Тест "ФіброМакс"	F0-F1 – 5 пацієнтів F1-F2 – 9 пацієнтів	Без змін

Наявність кореляційного зв'язку в групі 2А між рівнем ТТГ та ЗХ ( $r=0,98$  – зв'язок прямий, сильний,  $p<0,05$ ), ТТГ та ТГ ( $r=0,98$  – зв'язок прямий, сильний,  $p<0,05$ ), ТТГ та ЛПНЩ ( $r=0,98$  – зв'язок прямий, сильний,  $p<0,05$ ) свідчить про те, що при зменшенні рівня ТТГ, знижується вираження дисліпідемії. Це підтверджує етіологічний чинник розвитку дисліпідемій у хворих на гіпотиреоз. Лікування поліпшило функціональну роботу печінки, але не було відмічено морфологічних змін – показники УЗД та тесту “ФіброМакс” залишились без змін.

**ВИСНОВКИ** 1. Виявлено залежність між ступенем тиреоїдного дефіциту та ступенем вираження дисліпідемії: при нормалізації рівня ТТГ в крові зменшується вираженість дисліпідемії, що було підтверджено коефіцієнтом кореляції Спірмена – ТТГ та ЗХ ( $r=0,98$  – зв'язок прямий, сильний,  $p<0,05$ ), ТТГ та ТГ ( $r=0,98$  – зв'язок прямий, сильний,  $p<0,05$ ), ТТГ та ЛПНЩ ( $r=0,98$  – зв'язок прямий, сильний,  $p<0,05$ ).

2. Вивчення особливостей перебігу НАЖХП гіпотиреозу може покращити діагностику, забезпечити адекватну корекцію вже існуючих метаболічних порушень та забезпечити запобігання подальшого прогресування захворювань.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Роль адипокинов в розвитку фіброза печени при неалкогольної жирової хвороби / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова. – Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 5–12.
2. Huber D. A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) syndrome / D. A. Huber. – Gastroenterol. Nurs. – 2004. – Vol. 27 (2). – P. 55–58.
3. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insight in pathogenesis, diagnosis and treatment / Tim C. M. A. Schreuder, J. Bart Verwer, M. J. Carin van Nieuwkerk [et al.]. – World Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 14 (16). – P. 2474–2486.
4. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: population based study / D. Amarpurkar, P. Kamani, N. Patel [et al.] // Ann. Hepatol. – 2007. – Vol. 6. – P. 161–163.
5. Angulo P. Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo. – Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2007. – Vol. 25. – P. 883–889.

6. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work units / X. Hu, Y. Huang, Z. Bao [et al.]. – BMC Gastroenterol. – 2012. – Vol. 14, № 12. – P. 123.

7. Oh M. K. Review article: diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease / M. K. Oh, J. Winn, F. Poordad // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 28. – P. 503–522.

8. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study / C. Carter-Kent, L. M. Yerian, E. M. Brunt [et al.]. – Hepatology. – 2009. – Vol. 50 (4). – P. 1113–1120.

9. Мехтиев С. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук // Лечащий врач: гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 29–37.

10. Фадеенко Г. Д. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить / Г. Д. Фадеенко, Е. В. Колесникова. – Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 75–81.

11. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / S. H. Chen, F. He, H. L. Zhon [et al.] // J. Dig. Dis. – 2011. – № 12 (2). – P. 125–130.

12. Vanderpump M. P. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism / M. P. Vanderpump, W. M. Tunbridge // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 839–847.

13. Макар Р. Д. Гіпотиреоз: концептуальні аспекти крізь призму часу / Р. Д. Макар, М. В. Сандурська // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 1 (19). – С. 124–131.

14. Low cholesteryl ester transfer protein (CETP) concentration, normal CETP activity in serum from patients with short-term hypothyroidism. Lack of relationship to lipoprotein abnormalities / M. Dredecjus, D. Masson, T. Gautier [et al.]. // Clin. Endocrinol. – 2003. – Vol. 58. – P. 581–588.

15. Shin D. J. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP-2) / D. J. Shin, T. F. Osborne // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 34114–34118.

16. Decreased activity of lecithin: acyltransferase and hepatic lipase in chronic hypothyroid rats: implications for reverse cholesterol transport / M. Franco, G. Castro, L. Romero [et al.]. – Mol. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 246. – P. 51–56.

Отримано 22.06.16