

© О.Л. Фучко, 2019

УДК 616-092:616.3+616.4

Особливості тиреоїдного статусу у жінок із гіперплазією щитоподібної залози, поєднаною з безкалькульозним холециститом

О.Л. Фучко

Ужгородський національний університет, кафедра фізіології та патофізіології, Ужгород

Реферат

Проведено комплексне обстеження 87 жінок віком 22–54 роки, у яких хронічний безкалькульозний холецистит був основним діагнозом, а гіперплазія щитоподібної залози вперше встановлена в умовах курорту Трускавець, і відповідно ці жінки не застосовували препаратів для її лікування. Встановлено, що за наявності гіперплазії щитоподібної залози та безкалькульозного холецистити тиреоїдний статус у жінок характеризується ознаками гіпофункції щитоподібної залози, і зміни у її функції відбуваються за типом гіпотиреозу. Тиреоїдний статус у таких пацієнток за деякими ознаками відповідає субклінічному, за деякими – маніфестному первинному гіпотиреозу на додаток із синдромом "низького T_3 ". Величини показників, що характеризують гормональний статус обстежених, у чистому вигляді не відповідають притаманним жодному із зазначених патологічних станів.

Ключові слова: безкалькульозний холецистит, гіперплазія щитоподібної залози, тиреоїдний статус, гіпотиреоз.

Features of thyroid status in women under hyperplasia of the thyroid gland, combined with noncalculous cholecystitis
O.L. Fuchko

Uzhhorod National University, Department of Physiology and Pathophysiology, Uzhhorod

Abstract

It was conducted a comprehensive survey of 87 women aged 22-54 years who had chronic noncalculous cholecystitis as the main diagnosis, and hyperplasia of the thyroid gland was firstly established in the conditions of the resort Truskavets, and accordingly, these women did not use drugs for its treatment. It was found that in the presence of thyroid gland hyperplasia and noncalculous cholecystitis, thyroid status in women is characterized by hypofunction of the thyroid gland, and changes in it functioning occur by the type of hypothyroidism. The thyroid status of such patients, according to some features, corresponds to subclinical, in some cases – manifest primary hypothyroidism in addition with the syndrome of "low T_3 ". The values of the parameters that characterize the hormonal status of the patients, in its pure form not meet any of these pathological conditions.

Key words: noncalculous cholecystitis, thyroid gland hyperplasia, thyroid status, hypothyroidism.

Вступ. Гіперплазія щитоподібної залози є на теперішній час поширеною патологією. Причому вважають, що захворювання щитоподібної залози часто поєднуються з патологією печінки, причому порушення функцій щитоподібної залози можуть призводити до змін функцій печінки, а за наявності захворювань печінки можуть виникати відхилення у метаболізмі тиреоїдних гормонів [5,15,19].

При структурних змінах залози спостерігаються різні типи порушення гормонального статусу організму – від гіпертиреозу через еутиреоз до гіпотиреозу. Тобто наявність гіперплазії не є показником того, за яким типом буде відбуватися перебіг захворювання, обумовленого патологією щитоподібної залози [14,21]. Ще більшою мірою таке твердження є справедливим у тому випадку, коли до порушень функціонування щитоподібної залози додається супутня патологія, у тому числі, захворювання печінки та жовчного міхура. Останнє пов'язане з тим, що значну роль у печінковому гомеостазі ліпідів відіграють тиреоїдні гормони. Також печінка виконує специфічні функції, пов'язані з транспортом і метаболізмом тиреоїдних гормонів – у печінці синтезується ряд плазматичних білків, котрі зв'язують ліпофільні тиреоїдні гормони, в результаті чого в циркуля-

торному руслі формується великий пул гормонів, що швидко обмінюється. Тобто реалізація ефектів тиреоїдних гормонів напряму залежить від функцій печінки. Отже, зміни, які відбуваються в функції щитоподібної залози, є обопільно обумовленими з функціонуванням печінки, і існує низка патогенетичних процесів, при яких тиреоїдні гормони одночасно впливають і на щитоподібну залозу і на печінку. До таких належать, наприклад, мультисистемні аутоімунні порушення на кшталт аутоімунних захворювань щитоподібної залози, що розвиваються при хронічному гепатиті. З іншого боку, при захворюваннях щитоподібної залози часто порушується функція печінки. Причому ці порушення залежать від того, за яким типом відбуваються зміни тиреоїдної функції залози, тобто спостерігається гіпо- або гіпертиреоз [20,21]. При різних формах захворювань печінки можуть виникати зсуви, подібні до таких при синдромі еутиреоїдної патології [22,23]. Дослідники підкреслюють складність оцінки того, які характеристики, що мають місце при захворюваннях печінки, безпосередньо пов'язані з тиреоїдним статусом.

Найпоширенішим захворюванням печінки і, взагалі, одним з найпоширеніших захворювань у світі є холецистит. Холецистит відносять до холестатичних порушень, що можуть бути пов'язаними

зі змінами тиреоїдного статусу, тобто зі зміною функції щитоподібної залози [9]. Обидва ці порушення вимагають патогенетично обґрунтованого лікування, спрямованого, у першу чергу, на нормалізацію нейрогуморального гомеостазу організму хворих.

Незважаючи на наявність значної кількості робіт, присвячених подібним проблемам, на основі отриманих до теперішнього часу даних важко скласти повну і всебічну картину взаємозв'язку та взаємовпливу метаболічних процесів, які відбуваються в щитоподібній залозі та печінці [1,2,6,12]. Така складність обумовлюється мультифакторністю механізмів, котрі відповідають за фізіологічну функцію, а також розвиток та перебіг патологічних станів у даних органах, що вимагає поглиблених досліджень для формування чіткої патофізіологічно обґрунтованої концепції.

Мета дослідження. Виявити особливості тиреоїдного статусу у жінок з гіперплазією щитоподібної залози, поєднаною з безкалькульозним холециститом.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було відібрано 87 жінок віком 22–54 роки, у яких хронічний безкалькульозний холецистит виступав як основний діагноз, а гіперплазія щитоподібної залози була вперше встановлена в ході обстеження в умовах курорту Трускавець, і відповідно ці жінки не застосовували препаратів для її лікування (основна група). Наявність гіперплазії верифікували методом ехоскопії за допомогою ехокамер «Sonoline Elegra» (Німеччина) та «Acuson-128 XP/10» (США). Контрольну групу, рандомізовану за віком, склали 20 здорових жінок.

Із метою уникнення можливих значних коливань гормонального статусу обстеження в контрольній групі та групі жінок із патологією починали у перші дні оваріально-менструального циклу.

Для визначення активності аланінаміно-трансферази (АЛТ) і аспартатаміно-трансферази (АСТ) використовувався колориметричний метод [8,18].

Гормональний статус оцінювали за вмістом в плазмі крові тиреоїдних гормонів, який визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів реагентів ЗАТ «Алкор Био» (РФ) та аналізатора «Тесап» (Німеччина).

Вільні тироксин (fT_4) та трийодтиронін (fT_3) визначали за допомогою конкурентного імуноферментного аналізу – аналогового методу для вільної T_3 і T_4 [13]. Концентрацію тироглобуліну (TG) в сироватці крові визначали за допомогою радіоімунологічного методу із застосуванням подвійних антигелів [10] [Инструкции ЗАО «Алкор Био», 2000; Павлов А.В. и др., 2006]. Вміст тиреотропного гормону (ТТГ) визначали за реакцією зв'язування з анти-ТТГ моноклональними антитілами [7,13].

Статистична обробка отриманих даних проведена методами варіаційної статистики з вираховуванням середньої арифметичної, її середньої похибки, а також критерію достовірності Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2003. Відмінності вважались вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Для верифікації наявності і вираженості патології печінки та її функціонального стану в обстежуваних пацієнток із гіперплазією щитоподібної залози проведено дослідження вмісту ферментів аспартатаміно-трансферази та аланінаміно-трансферази. Оцінювали також величину коефіцієнту Ритіса – співвідношення АСТ/АЛТ. Виявлено, що у пацієнток показники АСТ та АЛТ були достовірно підвищеними відносно контрольної групи (рис. 1).

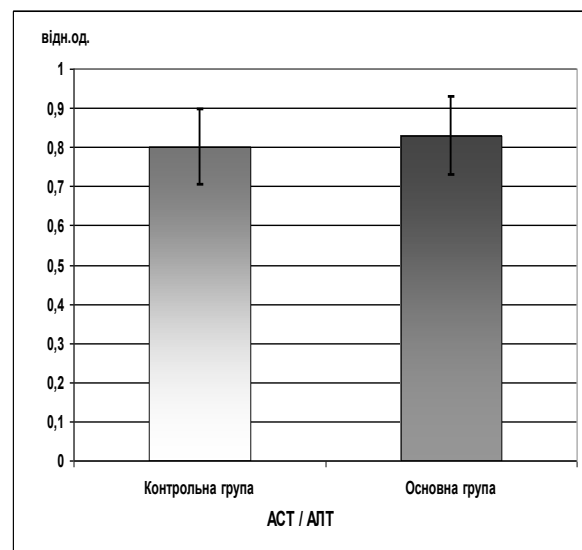
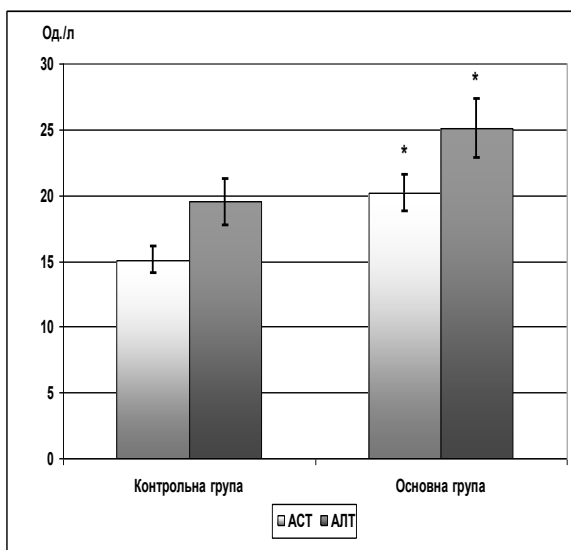


Рис. 1. Зміни активності АСТ, АЛТ та коефіцієнта Ритіса в крові жінок із безкалькульозним холециститом та наявністю гіперплазії щитоподібної залози.

* – різниця з контролем достовірна ($p < 0,05$).

Можна також припустити наявність вже і деструктивних змін печінкової клітини при досить вираженому зростанні величин досліджуваних показників (АСТ – на 33,9% та АЛТ – на 28,6%), що є цілком імовірним при хронічному процесі в печінці, вказує на зниження детоксикаційної здатності печінки, і може ускладнювати перебіг гіперплазії щитоподібної залози. Окрім цього, підвищення активності АЛТ та/або АСТ в плазмі крові може супроводжувати не тільки пошкодження печінки, але й у 40–90 % випадків спостерігається при гіпотиреозі [3].

Підтвердженням наявності печінкової патології вважають також зниження коефіцієнта Ритса

більше, ніж на 30%. Оцінка співвідношення АСТ/АЛТ у обстежених жінок виявила, що достовірних його змін порівняно з контрольними рівнями не спостерігалось: в контрольній групі означений коефіцієнт дорівнював $0,80 \pm 0,22$, в групі хворих – $0,83 \pm 0,14$ (див. рис. 1). Такий результат вказує на відсутність важкого ураження печінки, і може бути свідченням того, що пацієнтки перебували в стадії досить стійкої ремісії.

Проведені обстеження виявили суттєві зміни тиреоїдного статусу у жінок з гіперплазією щитоподібної залози, хворих на холецистит (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрації тиреоїдних гормонів у крові жінок з гіперплазією щитоподібної залози та безкалькульозним холециститом ($M \pm m$, $n=87$)

Показники	Контрольна група	Основна група
Зв'язаний трийодтиронін (T_3), нМ/л	$2,10 \pm 0,09$	$1,55 \pm 0,17^*$
Вільний трийодтиронін (fT_3), пМ/л	$6,5 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,2$
Зв'язаний тироксин (T_4), нМ/л	110 ± 4	98 ± 8
Вільний тироксин (fT_4), пМ/л	$18,0 \pm 0,7$	$14,0 \pm 0,8^*$
Тиреотропний гормон (ТТГ), мМО/л	$1,90 \pm 0,30$	$4,30 \pm 0,70^*$
Тироглобулін (ТГ), мкг/л	30 ± 3	$71 \pm 15^*$

Примітка: * – різниця достовірна з показниками контрольної групи ($p < 0,05$)

Зважаючи на значну різноспрямованість можливих змін концентрацій тиреоїдних гормонів в крові при гіперплазії щитоподібної залози, перш ніж оцінити тиреоїдний статус жінок, обстежених в ході досліджень, слід звернути увагу на сучасну класифікацію цього статусу, розроблену на основі даних Американської тиреологічної асоціації: 1) якщо ТТГ є зниженим, а T_3 – підвищеним – це вказує на ознаки гіпертиреозу; 2) якщо ТТГ є зниженим, а T_3 не відрізняється від належних величин – це вказує на ознаки субклінічного гіпертиреозу або еутиреозу; 3) якщо ТТГ і T_3 не відрізняються від належних величин – це вказує на ознаки еутиреозу; 4) якщо ТТГ є підвищеним, а T_3 та T_4 – зниженими – це вказує на ознаки гіпотиреозу; 5) якщо ТТГ є підвищеним, а T_3 та T_4 – зниженими або такими, що не відрізняються від належних величин – це вказує на ознаки субклінічного гіпотиреозу [24].

Дані, наведені в таблиці, свідчать про те, що у хворих спостерігали суттєве (у 2,26 разу) зростання відносно контрольних величин рівня ТТГ. Поряд з цим концентрація T_3 виявлялася достовірно (на 35,5%; $p < 0,05$) зниженою, а концентрація T_4 була достовірно не зміненою ($p > 0,05$). Тобто при аналізі середніх даних ТТГ та T_4 по групі обстежених жінок та порівнянні з наведеною вище класифікацією можна дійти до висновку про те, що

гіперплазія щитоподібної залози на тлі безкалькульозного холециститу супроводжується ознаками первинного субклінічного гіпотиреозу.

Проте, якщо проаналізувати зміни ТТГ та fT_4 , однозначність такого висновку може піддаватися сумніву. Дослідниками показано, що між рівнями ТТГ і T_4 є логарифмічна залежність, у зв'язку з чим навіть невелике зниження концентрації вільного T_4 трансформується в значно вираженіше збільшення рівня ТТГ. Таким чином, субклінічний гіпотиреоз визначається тоді, коли рівень вільного T_4 формально знаходиться в межах норми. У випадку обстежених нами пацієнтів концентрація вільного T_4 є достовірно (на 28,6%, $p < 0,05$) зниженою (див. табл. 1). Таку динаміку прийнято розглядати як маніфестний первинний гіпотиреоз [6,17].

Однак слід прийняти до уваги, що у обстежених жінок визначено достовірно знижений рівень T_3 . Вважається, що для діагностики гіпотиреозу оцінка T_3 не є необхідною. У типових ситуаціях цей показник змінюється односпрямовано з T_4 , хоча нерідкісні випадки, коли T_3 тривало залишається нормальним при вже пониженому T_4 [24]. Останній феномен пояснюється підвищенням активності тканинної 5'-дейодінази, метаболізм якої, у тому числі, пов'язаний з активністю метаболічних процесів у печінці [11, 5]. При цьому

особливості тиреоїдного статусу при гіпотиреозі необхідно диференціювати від синдрому "низького T_3 " [23]. При соматичних захворюваннях, наприклад, ниркової, серцевої, печінкової недостатності порушується активність периферичної 5'-дейодінази, що виявляється зниженням загального та/або вільного T_3 , при нормальному або підвищеному рівні T_4 і часто нормальному ТТГ. Тобто наявність печінкової патології може призводити до зниження T_3 . Останнє унеможливає віднести зміни тиреоїдного статусу обстежених пацієнток до якогось одного конкретного типу, передбаченого загальноприйнятою класифікацією [11].

У ході дослідження було виявлено значно (у 2,4 разу) збільшену концентрацію в крові хворих жінок тироглобуліну (див. табл. 1). Ця особливість може розглядатися, з одного боку, як додаткове свідчення наявності патологічного процесу у щитоподібній залозі, оскільки показано, що при деяких її захворюваннях (зоб, пухлини щитоподібної залози тощо) вивільнення тироглобуліну в кров підвищується і його концентрація може зростати більше, ніж у 2 рази (при нормі 16 мкг/л), тоді як у нормі лише незначна кількість тироглобуліну не піддається гідролізу і вивільняється з тироцитів одночасно з гормонами щитоподібної залози [16].

Якщо взяти до уваги процеси, у яких бере участь тироглобулін, виявлена у обстежуваних жінок динаміка змін його концентрації, до певної міри, може розглядатися як компенсаторна реакція. В результаті гідролізу тироглобуліну вивільняються T_3 і T_4 та, на додаток, вільні амінокислоти. Усі інгредієнти надходять в периваскулярний простір, а лізосомальні білки при цьому залишаються в клітині [4]. Паралельно відбувається вивільнення моно- та дийодтироніну, що піддаються дейодуванню під дією йодтирозиндейодази, котра виявляється в мітохондріях та мікросомах і є NADPH-залежним флавопротеїном. Вивільнений

йодид знову використовується щитоподібною залозою в біосинтезі гормонів. Тому за умов наявності "низького T_3 " та певних ознак гіпотиреозу підвищення концентрації тироглобуліну може сприяти обміну гормонів у щитоподібній залозі [15, 23].

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що при гіперплазії щитоподібної залози поєднаної з безкалькульозним холециститом зміни тиреоїдного статусу мають своєрідний характер. Динаміка змін показників, що його характеризують, у чистому вигляді не відповідає притаманним або гіперплазії щитоподібної залози за гіпотиреозним типом, або безкалькульозному холециститу. Тиреоїдний статус за деякими ознаками відповідає субклінічному, за деякими – маніфестному первинному гіпотиреозу на додаток із синдромом "низького T_3 ". Отже, за наявності гіперплазії щитоподібної залози поєднаної з безкалькульозним холециститом тиреоїдний статус характеризується ознаками її гіпофункції.

Виявлені специфічні зміни гомеостатичних характеристик в організмі жінок з гіперплазією щитоподібної залози та безкалькульозним холециститом вимагають розробки нових ефективних підходів до лікування таких хворих.

Висновки. На основі отриманих результатів встановлено, що за наявності гіперплазії щитоподібної залози та безкалькульозного холециститу тиреоїдний статус у жінок характеризується ознаками гіпофункції щитоподібної залози, і зміни у її функції відбуваються за типом гіпотиреозу. Тиреоїдний статус у таких пацієнток за деякими ознаками відповідає субклінічному, за деякими – маніфестному первинному гіпотиреозу на додаток з синдромом "низького T_3 ". Величини показників, що характеризують гормональний статус обстежених, у чистому вигляді не відповідають притаманним жодному із зазначених патологічних станів.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Список використаної літератури

1. Adamova YaH, Chumachenko AN. Morfolohycheskye osobennosti razlychnoi patolohyy shchytovydnoi zhelezy u naseleniya, prozhyvaiushcheho v tekhnohenno-zahriaznennom rehyone. Arkhyv patolohyy. 2007;69(2)- 24-27. [In Russian].
2. Baskakov PN, Hlazkov YB. Korrektsiya dysmetabolycheskykh narusheni u patsyentok s klymakterycheskym syndromom na fone zabolevani shchytovydnoi zhelezy u pecheny. Reproduktyvnoe zdorove zhenshchyny. 2005;1:42-43. [In Russian].
3. Braverman LY. Bolezny shchytovydnoi zhelezy. M.: Medytsyna. 2000. 256 с.
4. Borzyn VA, Herbyl'skiy LV, Kornyl'ovskaia YN. Tyreohlobulyn. Problemy endokrynolohyy. 1993;4:54-59. [In Russian].
5. Verbovoi AF. Syndrom hypotyreoza [Elektronnyi resurs]. Farmateka. 2015;10: <http://www.medvestnik.ru/library/article/31601>. [In Russian].
6. Vzaymosv'яз mezhdru porazheniyamy shchytovydnoi zhelezy u pecheny (obzor lyteratury). – Rezhym dostupu: [http://www.med-practic.com/rus/147/18796/Vzaymosv'яз mezhdru porazheniyamy shchytovydnoi zhelezy u pecheny/article.more.html](http://www.med-practic.com/rus/147/18796/Vzaymosv'яз%20mezhdru%20porazheniyamy%20shchytovydnoi%20zhelezy%20u%20pecheny/article.more.html). [In Russian].

7. Herasymov HA, Troshyna EA. Dyfferentsyalnaia dyahnostyka y vѣbor metoda lechenia pry uzlovom zobe. Problemy endokrynolohyy. 1998;5:35-41. [In Russian].
8. Horiachkovskiy AM. Klyncheskaia byokhymia. Odessa: Astroprint. 1998. 608 s. [In Russian].
9. Zviahyntseva TD, Sharhorod YY. Khronycheskyi beskamennyi kholetsystyt: klynka, dyahnostyka y lechenye. Skhidnoievropeyskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoy medytsyny. 2015;2:13-19. [In Russian].
10. Ymmunolohycheskaia dyahnostyka v akusherstve y hynekolohyy. NPP «mTm». 26 s. [In Russian].
11. Proshchaev KY, Yllytskyi AN, Kniazkyn YV, Kvetnoi YM. Molekuliarnaia neiroymunoendokrynolohia y klyncheskaia patofyziolohia. SPb.: DEAN. 2006. 304 s. [In Russian].
12. Oleinyk VA. Hypotyreo: patolohia, o kotoroy vsehda nuzhno pomnyt. Ukrainskyi medychnyi visnyk. 2006;2:14-18. [In Russian].
13. Pavlov AV. Yspolzovanye mykroiadernogo testa dlia vѣiavlenniya henotoksycheskykh povrezhdeniy shchytovydnoy zhelezy. Biulleten օksperimentalnoy byolohyy y medytsyny. 2006;141(1): 99-102. [In Russian].
14. Svyrydenko Nlu, Kosianova NA. Hypotyreo: dyahnostyka, pryntsyry zamestytelnoy terapiyy. Russkyi medytsynskyi zhurnal. 2006;14(26): 1911-16. [In Russian].
15. Feisa SV. Patolohiia shchytopodobnoy zalozy ta nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky. Ukraina. Zdorov'ia natsii. 2016;1-2: 198-202. [In Ukrainian].
16. Shakhtryn VV, Petrova HA, Chekyn SIl. Novye podkhody k kolychestvennoy otsenke metabolizma tryiodtyronyna v orhanyzme. Problemy endokrynolohyy. 2000;1: 34-37. [In Russian].
17. Kubarko AY, Yamasyta S. Shchytovydnaia zheleza. Fundamentalnye aspekty. Mynsk-Nahasaky. 1998. 368 s. [In Russian].
18. Tytsa NU. օntsyklopediya klyncheskykh laboratornykh testov. M.: Labynform. 1997. 942 s. [In Russian].
19. Anty R, Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2011;35(1):10-20.
20. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr. Rev. 2008;29:76-131.
21. De Escobar HM. Autoimmune thyroid disease susceptibility Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. 2004;19(2):311-15.
22. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. Thyroid. 2002;12(2):287-93.
23. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. J. Intern. Med. 2006; 260(1):53-61.
24. Bavab RCM, Derone D, Castro AVB, et al. Low triiodthyronine (T3) or reverse triiodthyronine (rT3) syndrome modifies gene expression in rats with congestive heart failure. Endocr. Res. 2005;31(4):397-405.
25. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction : a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2005; 90(1):581-85.
26. Tu HM. Regional distribushion of type 2 thyroxin deiodinase messenger ribonuk- leic acid in rat hypothalamus and pituitari and its regulation by thyroid hormone. M. Endocrinology. 1997;8:3359-68.

Стаття надійшла до редакції: 12.03.2019 р.