

УДК: 616.36-002+616.441+615.244

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**Н. В. Скрипник, Т. В. Вацеба**

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. +380 (342) 52-80-74,
52-88-68, 0673423967, 0997037460; e-mail: Skrypnyknadiya@gmail.com*

Представлено огляд робіт, присвячених сучасним поглядам на патогенетичні механізми ураження печінки та обґрунтування гепатопротекторної терапії у хворих з патологією щитоподібної залози. У статті наведені літературні дані, які доводять, що гепатобілярній системі належить важлива роль в підтримці ендокринного статусу. Ураження печінки за умови гіперфункції щитоподібної залози обумовлене підвищеною секрецією тироксину і трийодтироніну, впливом на мітохондріальний апарат гепатоцитів, гепатотоксичним впливом тиреостатиків, тривалою серцевою недостатністю при розвитку тиреотоксичного серця. Патогенетичними механізмами порушення функції печінки при гіпотиреозі є відносна перівенулярна гіпоксія, порушення ліпідного обміну, зниження екскреції білірубіну і жовчі; ослаблення реутилізації йоду і розвиток відносної йодної недостатності. Порушення гепатобілярної системи можна розглядати як клінічний прояв гіпотиреозу, що потребує активної гепатопротекторної терапії одночасно з призначенням замісної гормональної терапії.

Ключові слова: печінка, щитоподібна залоза, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, гепатопротекція.

Актуальність теми. Хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) за своєю поширеністю займають одне з перших місць серед ендокринної патології у багатьох країнах світу [1, 2, 18]. Проблемі патології ЩЗ з врахуванням її високої поширеності останнім часом надається велике значення, це пов'язано насамперед з тим, що в останній час збільшилась частота тиреоїдної недостатності. За даними епідеміологічних досліджень в окремих групах населення поширеність гіпотиреозу досягає 10-12% [1, 3, 16]. Гіпотиреоз є одним з найчастіших захворювань ендокринної системи, що робить цю клінічну проблему вкрай актуальною для лікарів різних спеціальностей. Останнім часом в клініці та експерименті продовжує вивчатися питання про вплив гормонів ЩЗ на травні органи. У фізіологічних умовах ендокринні залози беруть участь у регуляції функції та трофіки органів травлення. Разом з тим деякі органи травлення (печінка, шлунок, кишківник) беруть участь у метаболізмі окремих гормонів,

впливаючи тим самим на функцію ендокринних залоз. Питання про роль печінки у хворих з різними ендокринними розладами ще недостатньо вивчене. Знання особливостей функціональних змін печінки при ендокринних захворюваннях має певне діагностичне значення: у ряді випадків вони можуть домінувати в клінічній картині або передувати явним маніфестаціям ендокринопатій. Розуміння патогенетичних механізмів порушення функцій печінки може бути основою для розробки диференційованих підходів до лікування ендокринної патології. Корекція цих порушень нерідко робить більш ефективним лікування основного (ендокринного) захворювання, яке робить сприятливий вплив на його перебіг [3].

Патогенетичні механізми ураження печінки при патології щитоподібної залози. Гепатобіліарній системі належить важлива роль в підтримці ендокринного статусу. Печінка – найбільший внутрішній орган, який виконує метаболічну функцію і бере участь в обміні білків, вуглеводів, жирів, гормонів, вітамінів, знешкодженні та детоксикації багатьох ендогенних і екзогенних речовин [16]. Сьогодні печінку розглядають як загальний резервуар обміну речовин, з якого організм в міру потреби отримує необхідні речовини. Глюкоза і інші моносахариди у печінці перетворюються у глікоген. Роль печінки в обміні білків полягає у розщепленні і перебудові амінокислот, утворенні сечовини і синтезі білків. Дезамінування амінокислот відбувається тільки в печінці, після цього утворюються кетокислоти, які зазнають подальших перетворень. Синтез сечовини у клітинах печінки – основний шлях знешкодження аміаку, що утворюється в процесі дезамінування амінокислот. Сечовина синтезується за участю аргінази через орнітиновий цикл з використанням енергії АТФ. Печінка відіграє вирішальну роль у синтезі білків плазми крові. Печінка виконує екскреторну функцію, що тісно пов'язана з утворенням жовчі. За добу в середньому синтезується 1-1,5 л жовчі. Речовини, які екскретує печінка (білірубін, порфіринові сполуки, тироксин, холестерин), є складовою частиною жовчі. У печінці також проходить і розщеплення жирів з утворенням кетонових тіл (ацетон, β-оксималяна кислоти). У печінці синтезується холестерин, який частково виводиться з жовчю, а основна його частина перетворюється в жовчні кислоти. Багато вітамінів (А, В1, D, Е, К) депонуються у печінці. Вітаміни В1, В2 і В6 активуються в печінці. Жиророзчинні вітаміни всмоктуються в кишечнику тільки за наявності жовчних кислот. Холестерин служить попередником стероїдних гормонів, тому печінка відіграє роль у їхньому обміні. У печінці депонується залізо, мідь, цинк. Печінка бере також участь в обміні марганцю, молібдену, кобальту та інших мікроелементів. Печінка виконує бар'єрну функцію, що полягає у знешкодженні токсичних сполук, які надходять з їжею або утворюються в кишківнику за рахунок діяльності його мікрофлори. У печінці інактивуються і лікувальні речовини, які доставляються сюди кров'ю. Хімічні

речовини знешкоджуються під час ферментативного окиснення, відновлення, метилування, ацетилювання, гідролізу. Печінка відіграє роль у процесі зсіданні крові. У печінці синтезуються компоненти протромбінового комплексу (плазмові фактори II, II, IX, X), для синтезу яких необхідний вітамін К. У печінці синтезується фібриноген та V, XI, XII, XIII плазмові фактори. Синтезуються в печінці і фактори, які протидіють зсіданню крові (гепарин, антитромбін, антиплазмін). Печінка відіграє роль у зміні кровообігу всього організму. При підвищенні артеріального тиску кровообіг у печінці зростає, а при його зниженні – зменшується. Хвороби ЩЗ формують клінічні прояви з боку усіх органів і систем, у тому числі і гепатобіліарної системи. Зміни показників функції ЩЗ швидше відображують порушення обміну гормонів ЩЗ в печінці та порушення зв'язування гормонів з білками плазми крові, ніж порушення функції самої ЩЗ [4, 16]. При дефіциті тиреоїдних гормонів, які абсолютно необхідні для нормального функціонування практично кожної клітини, розвиваються важкі зміни всіх без винятку органів і систем, у тому числі гепатобіліарної системи. Гормони ЩЗ регулюють рівень базального метаболізму усіх клітин, включаючи гепатоцити, що позначається на функціонуванні печінки, а печінка, у свою чергу, метаболізує тиреоїдні гормони, тим самим регулює їх системні ендокринні ефекти [1, 17]. Багатьма авторами доведено, що печінка може діяти як регулювальник рівня вільного тироксину в крові, змінюючи темп екскреції і реабсорбції гормонів [13]. Молекулярні механізми дії гормонів ЩЗ на гепатоцити відомі. Вони проникають через цитоплазматичну мембрану гепатоциту, зв'язуються із специфічними рецепторами білкової природи, локалізованими в ядрі, і вибірково активують клітковий геном [15].

Печінка виконує специфічні функції, пов'язані з транспортом і метаболізмом тиреоїдних гормонів. Реалізація ефектів тиреоїдних гормонів залежить від функції печінки, а також від периферичного порушення їх дії (зв'язування гормонів з рецепторами, резистентність рецепторів, пострецепторна патологія). Периферичний тканинний дефіцит тиреоїдних гормонів грає провідну роль в розбіжності між клінічною картиною захворювання і лабораторними тестами [1, 2, 4]. Зниження функції ЩЗ може впливати безпосередньо на структуру і функцію печінки. В деяких випадках при гіпотиреозі відзначають холестатичну жовтяницю, обумовлену зниженням екскреції білірубіну і жовчі. При цьому зустрічається патологія печінки двох типів: гепатитна та холестатична. Патогенетичним механізмом гепатитного порушення є відносна перівенулярна гіпоксія, обумовлена збільшенням потреби печінки в кисні без підвищення печінкового кровотоку. Можливе прогресуюче ураження печінки в умовах вираженої гіпоксії. Печінка регулює кількість тиреоїдних гормонів і за допомогою ентерогепатичної циркуляції.

Печінці належить центральна роль в дейодированні тиреоїдних гормонів з утворенням їх активних або інактивованих форм [5, 6]. Відомо, що в кишківнику не лише всмоктується йод, що міститься в їжі, але і відбувається повторне всмоктування йоду, що звільняється в печінці в результаті дейодирования тиреоїдних гормонів і що виділяється з жовчю в дванадцятипалу кишку. У результаті 80-90% йоду, що міститься в організмі, реутилізується і використовується в повторному біосинтезі тиреоїдних гормонів [9, 10]. Тому цілком зрозуміло, що розлад діяльності гепатобіліарної системи може позначитися на метаболізмі цих гормонів і привести до ослаблення реутилізації йоду і розвитку відносно йодної недостатності. А це особливо важливо ще і тому, що збільшення патології ЩЗ пов'язане з дефіцитом йоду – найважливішого компоненту молекули головного гормону ЩЗ – тироксину.

Питання про вплив тиреоїдних гормонів на ліпідний обмін активно дискутується протягом останнього часу. Можливі механізми їх впливу на обмін загального холестерину (ЗХ) і тригліцеридів (ТГ) вже були представлені в 1981 році в роботах Abrams J. et al., які, підсумовуючи ефекти впливу тиреоїдних гормонів на метаболізм ЗХ, виділили їх здатність впливати на ліпідний обмін за рахунок порушення в синтезі, катаболізмі і екскреції ЛПНГ, стимуляції синтезу ЗХ. Але і досі залишається маловивченим ураження печінки за типом «стеатогепатоз» у пацієнтів на гіпотиреоз. Зниження функціональної активності ЩЗ сприяє формуванню конкрементів жовчного міхура. У 53,1% жінок з жовчокам'яною хворобою виявляється гіпотиреоз [10].

Ураження печінки за умови гіперфункції ЩЗ (хвороба Грейвса) обумовлене, з одного боку, підвищеною секрецією тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3), з іншого – гепатотоксичним впливом тиреостатиків, які застосовуються з метою патогенетичного лікування дифузного токсичного зобу та внаслідок венозного застою в печінці, що зумовлено тривалою серцевою недостатністю при розвитку тиреотоксичного серця [11]. Основна дія тиреоїдних гормонів на печінку зумовлена впливом на мітохондріальний апарат гепатоцитів. Посилення основного обміну за умов гіпертиреозу є наслідком збільшенням кількості і розмірів мітохондрій, кількості рибосом, вмісту в них цитохрому і утворення мітохондріальної мембрани. Тиреоїдні гормони здатні роз'єднувати процеси окисного фосфорилування та тканинного дихання, внаслідок чого припиняється синтез АТФ, що призводить до накопичення АДФ і збільшення потреби організму в енергії. Активується анаеробне окислення глюкози з накопиченням надмірної кількості лактату. Гормони ЩЗ регулюють синтез білка на рівні транскрипції, стимулюють транспорт амінокислот і глюкози через клітинну мембрану, безпосередньо впливаючи на активність трансаміназ – звідси підвищення активності аспаратамінотрансферази (АсАТ) і аланін амінотрансферази (АлАТ) на фоні гіпертиреозу [3, 16].

Печінка відіграє важливу роль у регуляції вуглеводного обміну. Елімінована гепатоцитами глюкоза витрачається на синтез глікогену та жирних кислот, а також в окисному фосфорилуванні. В печінці відбуваються реакції глікогеногенезу з основних попередників глюкози – лактату, гліцеролу та глікогенних амінокислот. За умови тиреотоксикозу посилюється глікогеноліз та глікогеногенез, що сприяє виникненню тиреогенного цукрового діабету.

Печінці належить основна роль в регуляції метаболізму ліпідів. При надлишку тиреоїдних гормонів зменшуються процеси естерифікації жирних кислот, що зумовлює їх відкладання в мембрані гепатоцитів і виникнення жирового гепатозу. Жировий гепатоз – це найлегший ступінь ураження печінки. В подальшому настає некроз перевантажених жиром гепатоцитів, накопичення колагену, розвиток фіброзу та цирозу. В печінці відбувається метаболізм гормонів, в тому числі і тиреоїдних. T_4 і T_3 включаються в процес трансамінування, що за наявності гіпертиреозу сприяє підвищенню вмісту трансаміназ. Іншим механізмом підвищення АлАТ і АсАТ є вихід вказаних ферментів в кров внаслідок пошкодження мембрани гепатоцитів. При тиреотоксикозі може розвиватись відносна наднирникова недостатність, оскільки під впливом надлишку тиреоїдних гормонів відбувається посилена інактивація гідрокортизону і перетворення його в печінці у кортизон і тетрагідрокортизон. При тиреотоксикозі зростає споживання кисню печінкою без збільшення печінкового кровотоку, в результаті гепатоцити централобулярної зони стають чутливими до ішемії, оскільки ця зона найбільше віддалена від печінкової артеріоли. Цікавий той факт, що в більшості випадків зміни печінкових біохімічних показників зникають після досягнення еутиреозу. Також характерно, що у 30% пацієнтів, які приймають тиреостатики, відзначають дозозалежне підвищення активності АлАТ та АсАТ, зазвичай пік підвищення спостерігають незабаром після початку лікування. Дисфункція печінки, що характеризується гепатомегалією, болями у черевній порожнині при пальпації і підвищенням концентрації трансаміназ у сироватці крові, також є частим компонентом тиреотоксичного кризу. Наявність гіпербілірубінемії і жовтяниці при тиреотоксичному кризі вказує на тяжкість захворювання і супроводжується високою частотою летальних випадків. Істинна природа запальних змін печінки, стеатозу, некрозу і цирозу печінки, що виявляються на автопсії пацієнтів, померлих від тиреотоксичного кризу, залишається незрозумілою. Збільшення метаболічних потреб організму не супроводжується компенсаторним збільшенням печінкового кровотоку, призводить до розвитку відносної ішемії печінки, яка вносить свій внесок у розвиток деяких клінічних і гістологічних змін [16].

Прямим гепатотоксичним впливом володіють препарати похідні імідазолу (тіамазол, мерказоліл, метізол, метімазол), які пригнічують внутрішньотиреоїдний гормоногенез. При тривалому використанні цих

препаратів, за даними літератури, в 0,2-0,5% хворих може розвинутих токсичний гепатит та холестатична жовтяниця. Гіпербілірубінемія обумовлена порушенням елімінації білірубину з крові гепатоцитами, внаслідок порушення їх функції.

Обґрунтування гепатопротекторної терапії у хворих з патологією щитоподібної залози. Встановлення ступеню розладів функціонального стану печінки у хворих з ендокринною патологією на сьогодні є перспективним. Це важливо в аспекті патогенетичного обґрунтування диференційованого лікування хворих з ендокринною патологією з використанням гепатопротекторної терапії [4].

Варто виділити вимоги до гепатопротекторів при лікуванні патології печінки у хворих з ендокринною патологією: гепатопротекторний та антифібротичний ефект, холеретичний та холекінетичний ефект, вплив на обмін холестерину та енергетичний обмін в гепатоцитах, можливість збільшення чутливості тканин організму людини до інсуліну, мінімальна токсична дія на організм в цілому і печінку зокрема [4, 12]. Усі метаболічні захворювання печінки супроводжуються зниженням її основних функцій, серед яких значне місце посідає знешкоджуюча. Тому при лікуванні печінки недостатньо впливу тільки на гепатоцити для нормалізації стану організму. При локальній дії стандартних гепатопротекторів токсичне навантаження на печінку зберігається і відновлення роботи клітин печінки відбувається повільно (курси лікування такими препаратами завжди тривалі – до декількох місяців) [7, 14]. Якщо початок лікування буде полягати у зв'язуванні й виведенні токсинів (розвантаження печінки), відновлення діяльності гепатоцитів, нормалізація всіх функцій печінки відбудеться швидше та ефективніше.

Висновки

1. Гепатобілярній системі належить важлива роль в підтримці ендокринного статусу. Печінка – найбільший внутрішній орган, який виконує метаболічну функцію і бере участь в обміні білків, вуглеводів, жирів, гормонів, вітамінів, знешкодженні та детоксикації багатьох ендогенних і екзогенних речовин.

2. Ураження печінки за умови гіперфункції ЩЗ обумовлене підвищеною секрецією тироксину і трийодтироніну, впливом на мітохондріальний апарат гепатоцитів, гепатотоксичним впливом тиреостатиків, венотним застоєм в печінці, що зумовлено тривалою серцевою недостатністю при розвитку тиреотоксичного серця.

3. При дефіциті тиреоїдних гормонів розвиваються важкі зміни гепатобілярної системи. Патогенетичними механізмами порушення печінки при гіпотиреозі є відносна перівенулярна гіпоксія, обумовлена збільшенням потреби печінки в кисні без підвищення печінкового кровотоку; порушення ліпідного обміну за рахунок порушення в синтезі, катаболізмі і екскреції ЛПНГ, стимуляції синтезу холестерину; зниження екскреції білірубину і жовчі; ослаблення реутилізації йоду і розвитку відносної йодної недостатності. Порушення гепатобілярної системи

можна розглядати як клінічний прояв гіпотиреозу, що потребує активної гепатопротекторної терапії одночасно з призначенням замісної гормональної терапії.

4. Перспективним на сьогодні є встановлення ступеню розладів функціонального стану печінки у хворих з патологією ЩЗ для патогенетичного лікування з використанням гепатопротекторної терапії.

Література

1. Аметов А.С. Гіпотиреоз / А. С. Аметов, А. М. Граповська-Цветкова // Клініч. фармакологія і терапія. – 2007. – Т.6, №1. – С. 24-28.
2. Балаболкин М.Н. Фундаментальная и клиническая тиреодология: Учеб. Пособие / М.Н. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 816 с.
3. Бобро М.С. Росповсюдженість патології печінки у хворих з ендокринними захворюваннями / М.С. Бобро, К.О. Нечипуренко, Г.О. Ковалькова // Збірник статей. – 2012. – Вип.16, Т.3. – С. 37-42.
4. Гепатопротектори: від теорії до практики / Н.Б. Губергріц, Г.М. Фадєєнко, П.Г. Лукашевіч-Фоменко та ін. – Лебідь, 2012.
5. Герок В.В. Захворювання печінки і жовчовивідної системи / В.В. Герок, Е.Х. М. Блюм. – МЕДпресс-інформ, 2009. – 199 с.
6. Гриценко І.І. Хронічні хвороби жовчовивідної системи – проблеми діагностики / І.І. Гриценко, С.В. Косинська, В.І. Залєвський // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – №3(5). – С. 37-42.
7. Грюнграфф К. Эффективность гранул L-орнітина – L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени / К. Грюнграфф, Й. Ламбер-Бауманн // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2(40). – С. 26-33.
8. Єрмолова Т.В. Изучение эффективности L-орнітина – L-аспартата в профилактике послеоперационных осложнений у больных с хроническими заболеваниями печени / Т.В. Єрмолова, А.В. Шабров, С.Ю. Ермолов // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – №5. – С. 26-28.
9. Кравченко В.І. Йододефіцит триває – здоров'я населення України погіршується / В.І. Кравченко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – №6(18). – С. 9-18.
10. Макар Р.Д. Гіпотиреоз: концептуальні аспекти крізь призму часу / Р.Д. Макар, М.В. Сандурська // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – №1(19). – С. 22-26.
11. Паньків В.І. Практична тиреодологія. – Донецьк: Видавець Заславський О. Ю., 2011. – 224 с.
12. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, М.В. Маевская; под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. – М.: Литера, 2009. – 296 с.
13. Свінціцький А.С. Неалкогольний стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології / А.С. Свінціцький, Г.А. Соловійова, К.Л. Кваченюк // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №4 (42). – С. 38-43.

14. Сучасні можливості корекції функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет із використанням препарату гепамерц (L-орнітин – L-аспартат) / В.І. Паньків та ін. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – №5(45). – С. 10-16.
15. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? / C.P. Day., O.F. James // Gastroenterology. – 2008. – №114 (4). – С. 842-845.
16. Endocrinology & Metabolism : руководство / P. Felig, L.A. Frohman et al. – New York; Chicago: McGraw-Hill, 2001. – 1562 p.
17. Geoffrey C. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis / C. Geoffrey Farrell, Z. Claire // Hepatology. – 2006. – №43. – P. 99-112.
18. The human organic anion transporter genes OAT5 and OAT7 are transactivated by hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF-1 α) / K. Klein, C.J. Jungst Mwinyi, B. Stieger et al. // Mol Pharmacol. – 2010. – №78(6). – P. 1079-1087.

Стаття надійшла до редакційної колегії 22.12.2013 р.

*Рекомендовано до друку д.м.н., професором **Паньківим В.І.** (м. Київ),
д.м.н., професором **Пасєчко Н.В.** (м. Тернопіль)*

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION HEPATOPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH THYROID PATHOLOGIES

N. V. Skrypnyk, T. S. Vatseba

Ivano-Frankivs'k national medical university;

76018, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2; ph. +380 (342) 52-80-74,

52-88-68, 0673423967, 0997037460; e-mail: Skrypnyknadiya@gmail.com

The review of science works devoted to modern views on the liver disease pathogenetic mechanisms and hepatoprotective therapy study in patients with thyroid gland disorders. This article presents the literature data, showing that the hepatobiliary system plays an important role in endocrine status supporting. Liver provided thyroid gland hyperfunction caused by increased secretion of thyroxine and triiodothyronine, effects on mitochondrial apparatus of hepatocytes hepatotoxic influence thyreostatics, prolonged heart failure in the thyrotoxic heart development. Pathogenetic mechanisms of liver dysfunction in hypothyroidism is relatively perivenular hypoxia, lipid metabolism, decreased excretion of bilirubin and bile; weakening reutilization iodine and the development of relative iodine deficiency. Violation of the hepatobiliary system can be considered as a clinical manifestation of hypothyroidism which requiring active hepatoprotective therapy simultaneously with the appointment of hormone replacement therapy.

Key words: *liver, thyroid, hypothyroidism, hyperthyroidism, hepatoprotect.*