

УДК 616.366-002.2-036.1:616.441-008.64-02

*І.В. Присяжнюк, Н.В. Пашковська***ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ
У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Досліджено клінічно-біохімічні особливості перебігу хронічного холециститу в пацієнтів із гіпотиреозом. У хворих на гіпотиреоз та хронічний холецистит спостерігали збільшення активності загальної лактатдегідрогенази, яка переважала таку, як у пацієнтів із хронічним холециститом, так і в практично здорових осіб на 38,4 % ($p < 0,0001$) та 40,2 % ($p < 0,0001$) відповідно. У таких пацієнтів активність лужної фосфатази на 31,7 % ($p = 0,0002$) переважала відповідні значення у практично здорових осіб та на 14,8 % ($p = 0,04$)

активність цього ферменту в пацієнтів групи порівняння, що може вказувати на збільшення вираженості холестази в пацієнтів із хронічним холециститом на тлі гіпофункції щитоподібної залози. Зазначені біохімічні зміни супроводжувалися збільшенням розмірів довжинника та поперечника жовчного міхура.

Ключові слова: хронічний холецистит, гіпотиреоз, лактатдегідрогеназа, лужна фосфатаза.

Вступ. Гіпотиреоз, особливо субклінічні форми, є поширеним захворюванням, при якому знижується гомеостаз у багатьох тканинах організму. За різними оцінками, поширеність субклінічного гіпотиреозу становить від 1,4 % до 8,0 % загальної популяції. Така різниця пов'язана з відмінностями у поширеності цього захворювання в етнічних групах, внаслідок особливостей споживання харчових продуктів багатих на йод і відмінностей у середньому віці людей різних національностей [10]. Досліджено, що зміни гомеостазу в чутливих до тиреоїдних гормонів тканинах включають вуглеводний, жировий і білковий обміни. У свою чергу, зміни жирового обміну призводять до дисліпідемії, що дуже часто поєднується із захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту, зокрема з хронічним холециститом [5, 9]. Зазначене зумовлено спільними ланками патогенезу цих захворювань. Серед них велика роль належить порушенню з боку про- та антиоксидантної системи, підвищенню вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові, гіперліпідемії [4]. Доведено, що негативний вплив гіпотиреозу реалізується через ліпідний дистрес-синдром, який спричиняє жирову інфільтрацію стінки жовчного міхура і призводить до виникнення порушень перистальтичної функції органа [3, 11, 12]. Відомо, що за наявності гіпотиреозу в осіб, що страждають на хронічний холецистит, внаслідок формування синдрому взаємного обтяження, досить часто відзначається тривалий перебіг загострення хронічної запальної патології жовчного міхура [14]. Крім того, спостерігається тенденція до підвищення частоти загострень хронічного холециститу впродовж календарного року, що знижує працездатність хворих та, в цілому, погіршує якість їх життя [6]. Під час загострень хронічного холециститу, у пацієнтів із супутнім гіпотиреозом, відзначена типова клінічна симптоматика, що характеризується наявністю больового та диспепсичного синдромів, а також проявами астено-вегетативних розладів. У пацієнтів із гепато-біліарною дисфункцією та гіпотиреозом виявлено підвищення вмісту загального холестеролу та триацилгліцеролів у крові, а також змі-

ни співвідношення ліпопротеїдів високої та низької щільності, зі значним підвищенням рівня останніх [2, 13]. Водночас у пацієнтів із гіпотиреозом, які отримували замісне лікування тиреоїдними гормонами, значно ефективніше знижувався вміст загального холестеролу крові після досягнення цільового рівня тиреотропного гормону, ніж у хворих, у яких такого рівня не було досягнуто. Також замісна терапія тироксином у пацієнтів із м'якою недостатністю щитоподібної залози знижує вміст холестеролу ЛПНЩ, не впливаючи на концентрацію ЛПВЩ та триацилгліцеролів [8]. Подальшого дослідження потребують клінічно-біохімічні особливості поєданого перебігу хронічного холециститу та гіпотиреозу, зокрема вивчення впливу гіпофункції щитоподібної залози на активність цитолітичного та холестатичного синдромів у таких хворих.

Мета дослідження. Дослідити клінічно-біохімічні особливості перебігу хронічного холециститу в пацієнтів із гіпотиреозом.

Матеріал і методи. Обстежено 72 пацієнти із гіпотиреозом та супутнім хронічним некалькульозним холециститом (дослідна група), що перебували на лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі. Для встановлення можливого впливу гіпотиреозу на перебіг хронічного холециститу обстежено 30 хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХХ) із нормальною функціональною активністю щитоподібної залози (група порівняння). До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб. Середній вік пацієнтів дослідної групи становив $42,3 \pm 2,6$ року, групи порівняння – $46,0 \pm 1,6$ року, осіб контрольної групи – $40,1 \pm 2,9$ року. Усі обстежені пацієнти та практично здорові особи дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Кров брали натще із ліктьової вени до призначення лікування. Як антикоагулянт застосовували 5 % розчин етилендіамінтетраацетату натрієвої солі. Біохімічні дослідження крові та вивчення ліпідного спектра проводилися на біохімічному аналізаторі "Accent-200" ("Cormay S.A.", Польща) з використанням стандартних реактивів та

методик у лабораторії Чернівецького обласного діагностичного центру. До показників біохімічного дослідження крові, які вивчалися, увійшли: загальний білірубін та його фракції, сечова кислота, загальний білок та альбумін, сечовина та креатинін, активність ферментів крові (аспартат-амінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ)). Серед параметрів ліпідного спектра досліджували вміст загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ). За отриманими показниками ліпідограми для кожного пацієнта розраховували коефіцієнт атерогенності. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили за допомогою апаратів "En Visor HD" ("Philips Ultrasound System", США) з урахуванням стандартного протоколу ультразвукового дослідження органів черевної порожнини [7].

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани, та за допомогою тестів Шапіро-Уїлка та Левене. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Для пацієнтів обох груп властиве збільшення

активності АсАТ. Зокрема, для пацієнтів із хронічним холециститом таке зростання становило 33,1 % ($p=0,03$), у той час як у хворих на гіпотиреоз із супутнім ХХ активність цього ферменту на 18,2 % ($p=0,004$) переважала відповідні контрольні показники (табл. 1). Достовірної різниці у активності АсАТ між хворими двох груп не спостерігали. Водночас активність АлАТ була достовірно вищою як у пацієнтів дослідної групи, так і в осіб групи порівняння на 55,8 % ($p=0,01$) та 56,5 % ($p=0,04$), порівняно із показниками активності зазначеного ферменту в осіб групи контролю. У пацієнтів із поєднаною патологією щитоподібної залози та жовчного міхура спостерігали значне збільшення активності ЛДГ (заг.), яка переважала таку, як у пацієнтів групи порівняння, так і в практично здорових осіб на 38,4 % ($p<0,0001$) та 40,2 % ($p<0,0001$). Активність лужної фосфатази була вищою на 14,7 % ($p=0,04$) у хворих на ХХ, порівняно з контрольними показниками. У пацієнтів із гіпотиреозом та супутнім ХХ вона була найвищою: на 31,7 % ($p=0,0002$) переважала відповідні контрольні значення та на 14,8 % ($p=0,04$) активність цього ферменту в осіб групи порівняння, що може вказувати на збільшення вираженості холестазу в пацієнтів із ХХ на тлі гіпофункції щитоподібної залози. В обстежених пацієнтів обох груп спостерігали вищу активність ГГТП, яка на 63,5 % ($p=0,0007$)

Таблиця 1

Біохімічні показники крові у хворих на хронічний холецистит та пацієнтів із хронічним холециститом та гіпотиреозом

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ХХ, n=30	Хворі на гіпотиреоз та ХХ, n=72
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,09	5,0±0,13	5,3±0,21
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,0±1,46	14,4±1,88	11,1±0,67
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,6±0,60	3,8±0,49	2,7±0,21
Сечова кислота, мкмоль/л	228,2±16,87	272,3±16,01 $p_1=0,04$	256,9±10,38
Альбумін, г/л	44,3±0,57	44,9±0,76	44,7±0,35
Загальний білок, г/л	68,5±0,88	70,4±0,96	70,6±0,62
Сечовина, ммоль/л	4,4±0,40	4,2±0,23	4,6±0,19
Креатинін, мкмоль/л	80,5±2,72	83,6±2,30	80,5±1,33
Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	18,1±1,42	24,1±2,42 $p_1=0,03$	21,4±0,87 $p_1=0,004$
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	14,7±2,01	23,0±3,00 $p_1=0,04$	22,9±2,09 $p_1=0,01$
Лактатдегідрогеназа (заг.), ОД/л	378,4±20,04	383,5±23,47	530,7±14,52 $p_1<0,0001$, $p_2<0,0001$
Лужна фосфатаза, ОД/л	68,5±4,35	78,6±4,33 $p_1=0,04$	90,2±3,22 $p_1=0,0002$, $p_2=0,04$
Гаммаглутамілтрансфераза, ОД/л	17,0±0,92	27,8±2,78 $p_1=0,0007$	28,3±2,72 $p_1=0,002$

Примітки. 1. p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі практично здорових людей; 2. p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі хворих на хронічний холецистит

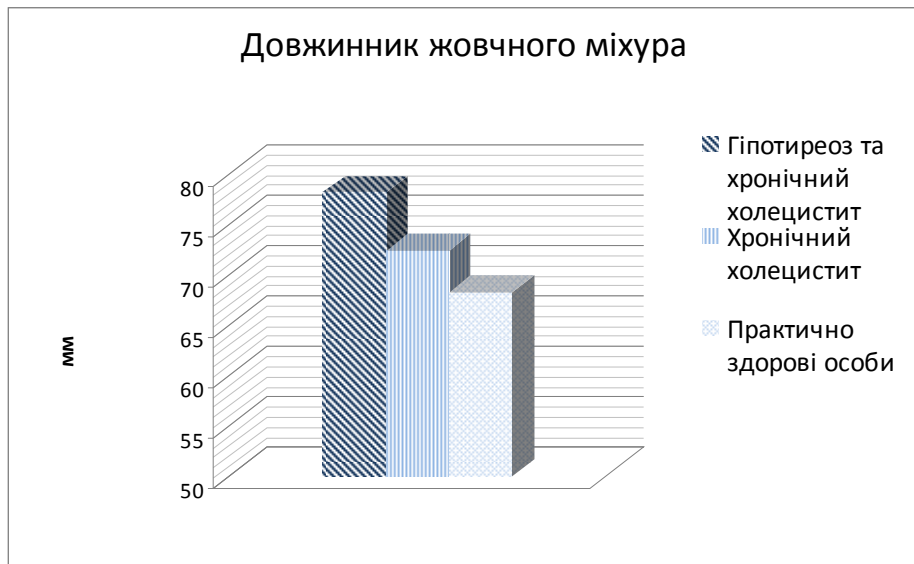


Рис. 1. Довжинник жовчного міхура в обстежених пацієнтів та практично здорових осіб

Примітка. 1. p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі практично здорових осіб; 2. p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі хворих на хронічний холецистит

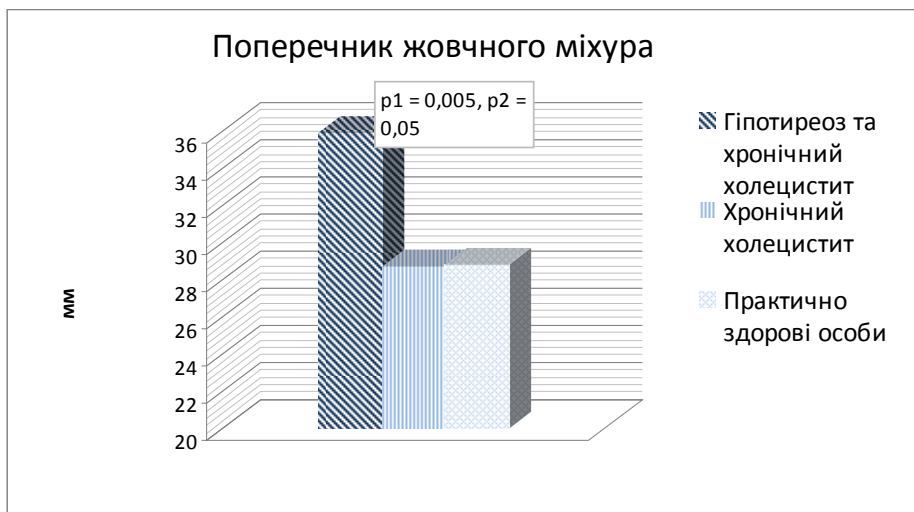


Рис. 2. Поперечник жовчного міхура в обстежених пацієнтів та практично здорових осіб

Примітка. 1. p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі практично здорових осіб; 2. p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі хворих на хронічний холецистит

та 66,5 % ($p=0,002$) переважала таку у практично здорових осіб. Відомо, що активність ГГТП у крові підвищується внаслідок зворотної реабсорбції жовчі у кров, що разом із підвищеною активністю ЛФ вказує на наявність холестатичного синдрому та метаболічної інтоксикації [1]. Зазначені біохімічні зміни асоціюються із тривалим перебігом загострень хронічного холециститу та скаргами обстежених пацієнтів на біль і відчуття тяжкості в правому підребер'ї, періодичну нудоту та головний біль, погане загальне самопочуття та загальну слабкість.

Збільшення активності біохімічних маркерів холестази у пацієнтів із ХХ на тлі гіпотиреозу підтверджувалися також результатами ультразвукового дослідження жовчного міхура. Зокрема, у таких пацієнтів достовірно збільшувався довжинник жовчного міхура в середньому на 9,9 мм

($p=0,0006$), порівняно з контрольними показниками та 5,8 мм ($p=0,05$), порівняно з пацієнтами групи порівняння (рис. 1).

Подібні зміни були характерні і для поперечника жовчного міхура, який у хворих дослідної групи більший в середньому на 7,1 мм ($p=0,005$), (порівняно з контрольними показниками) та 7,2 мм ($p=0,05$) порівняно із хворими групи порівняння (рис. 2).

Зазначені зміни розмірів жовчного міхура в пацієнтів із хронічним холециститом та гіпотиреозом вказують на схильність до застою жовчі в них, що необхідно враховувати в їхньому лікуванні.

Аналізуючи показники ліпідного профілю, виявлено достовірне збільшення вмісту загального холестеролу у крові хворих обох груп. Проте більш виражене воно було в пацієнтів із поєдна-

Таблиця 2

Показники ліпідного профілю хворих на хронічний холецистит та пацієнтів із хронічним холециститом та гіпотиреозом

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ХХ, n=30	Хворі на гіпотиреоз та ХХ, n=72
Холестерол, ммоль/л	4,32±0,15	5,14±0,20 p ₁ =0,001	5,62±0,16 p ₁ <0,0001, p ₂ =0,02
Триацилгліцероли, ммоль/л	0,74±0,05	1,16±0,10 p ₁ =0,002	1,62±0,12 p ₁ <0,0001, p ₂ =0,03
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	1,44±0,06	1,52±0,14	1,49±0,03
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	2,32±0,06	2,97±0,08 p ₁ <0,0001	3,38±0,13 p ₁ <0,0001
Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л	0,36±0,03	0,64±0,07 p ₁ =0,002	0,78±0,06 p ₁ <0,0001
Коефіцієнт атерогенності	2,14±0,21	2,62±0,20 p ₁ =0,05	2,82±0,09 p ₁ =0,001

Примітка. 1. p₁ – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі практично здорових людей; 2. p₂ – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі хворих на хронічний холецистит

ною патологією, у яких його рівень на 30,1 % (p<0,0001) переважав такий у практично здорових осіб та на 9,3 % (p=0,02), порівняно з хворими на хронічний холецистит (табл. 2).

Отримані результати зіставимі з даними інших дослідників, які вказують на гіперхолестеролемію у хворих на гіпотиреоз [9]. Аналогічні зміни відзначали і для концентрації триацилгліцеролів у крові. Зокрема, у пацієнтів дослідної групи їхній вміст був у 2,2 раза (p<0,0001) вищий за контрольні значення та на 39,7 % (p=0,03) більший за такий у хворих групи порівняння.

Для хворих обох груп було властивим збільшення холестеролу ЛПНЩ та ЛПДНЩ, порівняно з практично здоровими людьми, з тенденцією до більшого зростання у пацієнтів, в яких хронічний холецистит поєднувався із гіпотиреозом. Зазначені зміни зумовили збільшення коефіцієнта атерогенності у хворих на хронічний холецистит та пацієнтів із ХХ та гіпотиреозом, що обґрунтовує потребу відповідної корекції терапевтичних схем лікування зазначеного контингенту хворих.

Висновки

1. У пацієнтів із гіпотиреозом та супутнім хронічним холециститом спостерігався торпідний перебіг захворювання жовчного міхура на тлі достовірного збільшення активності лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, порівняно з хворими лише на хронічний холецистит, що супроводжувалося збільшенням розмірів жовчного міхура та маніфестацією ознак холестаза.

2. У обстежених пацієнтів із поєднаною патологією виявлено вищий вміст холестеролу та триацилгліцеролів у крові, ніж у хворих на хронічний холецистит.

Перспективу подальших досліджень вбачаємо в поглибленні досліджень особливостей

поєднаного перебігу хронічного холециститу та гіпотиреозу та застосуванні результатів таких досліджень для оптимізації терапевтичних схем лікування зазначеного контингенту осіб.

Література

1. Волошин О.І. Динаміка змін показників цитокінового профілю під впливом комплексного лікування хворих на цироз печінки невірусного походження / О.І. Волошин, В.П. Присяжнюк // Гал. лікар. вісник. – 2011. – № 1. – С. 14-17.
2. Гепатобіліарна дисфункція у хворих на гіпотиреоз / О.К. Мелеховець, В.О. Цимбал, Л.С. Агавердієва [та ін.] // Актуал. пит. теорет. мед. Актуальні питання клініч. мед. Клініч. та патоген. аспекти мікроелементозів: матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. – Суми: СумДУ, 2012. – С. 163-164.
3. Дідушко О.М. Частота мікроальбумінурії у хворих на гіпотиреоз / О.М. Дідушко // Клініч. ендокринолог. та ендокринна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 23-27.
4. Заремба С.Х. Субклінічний гіпотиреоз: лабораторний феномен чи окрема нозологія? / С.Х. Заремба, І.С. Шатинська-Мицик // Мистецтво лікування. – 2010. – № 4. – С. 52-55.
5. Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу / В.І. Паньків // Міжнар. ендокринолог. ж. – 2012. – № 5. – С. 83-87.
6. Сироїд О.М. Ендокринні чинники патогенезу жовчнокам'яної хвороби / О. М. Сироїд // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер.: Медицина. – 2011. – Вип. 2. – С. 233-236.
7. Стандартный протокол ультразвукового исследования печени (В-режим) / З.А. Лемешко, Э.Я. Дубров, В.В. Митьков [и др.] // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колонопроктол. – 2001. – № 1. – С. 84-85.
8. Danese M.D. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature / M.D. Danese, P.W. Ladenson, C.L. Meinert // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 3001.
9. Dickey R.A. The thyroid-cholesterol connection: an association between varying degrees of hypothyroidism and hypercholesterolemia in women / R.A. Dickey, S. Feld // J. Womens Health Gend Based Med. – 2000. – Vol. 9. – P. 333-336.

10. Karmisholt J. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism / J. Karmisholt, S. Andersen, P. Laurberg // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18. – P. 303-308.
11. Laukkarinen J. The underlying mechanisms: how hypothyroidism affects the formation of common bile duct stones-a review / J. Laukkarinen, J. Sand, I. Nordback // *HPB Surg*. – 2012. – Vol. 45. – P. 70-74.
12. Mechanism of the prorelaxing effect of thyroxin on the sphincter of Oddi / J. Laukkarinen, J. Sand, S. Aittomäki [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2002. – Vol. 37. – P. 667-673.
13. The Prevalence of Subclinical Thyroid Dysfunction and Its Association With Metabolic Syndrome in Taiwanese Elderly / C.-C. Lai, S.-H. Tang, D. Pei [et al.] // *International J. of Gerontology*. – 2011. – Vol. 5. – P. 2-29.
14. Thyroid dysfunction and choledocholithiasis / H. Ajdar-kosh, M.R. Khansari, M.R. Sohrabi [et al.] // *Middle East J. Dig. Dis*. – 2013. – Vol. 5. – P. 141-145.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ

И.В. Присяжнюк, Н.В. Пащковская

Резюме. Исследованы клинико-биохимические особенности течения хронического холецистита у пациентов с гипотиреозом. У больных гипотиреозом и хроническим холециститом наблюдали значительное увеличение активности общей лактатдегидрогеназы, которая преобладала такую как у пациентов с хроническим холециститом, так и у практически здоровых лиц на 38,4 % ($p<0,0001$) и 40,2 % ($p<0,0001$) соответственно. Также у таких пациентов активность щелочной фосфатазы на 31,7 % ($p=0,0002$) преобладала соответствующие контрольные значения и на 14,8 % ($p=0,04$) активность этого фермента в группе сравнения, что может указывать на увеличение выраженности холестаза у пациентов с хроническим холециститом на фоне гипофункции щитовидной железы. Указанные биохимические изменения сопровождались увеличением размеров и диаметра желчного пузыря.

Ключевые слова: хронический холецистит, гипотиреоз, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза.

FEATURES OF CHRONIC CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

I.V. Prysiazhniuk, N.V. Pashkovska

Abstract. Biochemical and clinical peculiarities of chronic cholecystitis in patients with hypothyroidism have been studied. In patients with hypothyroidism and chronic cholecystitis significant increase in the total lactate dehydrogenase activity was observed, which prevailed that in patients with chronic cholecystitis and healthy individuals by 38,4 % ($p<0,0001$) and 40,2 % ($p<0,0001$) respectively. Alkaline phosphatase activity by 31,7 % ($p=0,0002$) prevailed control values and by 14,8 % ($p=0,04$) activity of this enzyme in patients of comparison group that may indicate an increased cholestasis in patients with chronic cholecystitis on the background of hypothyroidism thyroid gland hypofunction. These biochemical changes were accompanied by increasing gallbladder sizes.

Key words: chronic cholecystitis, hypothyroidism, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University"(Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 154-158

Надійшла до редакції 20.08.2015 року