

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
Сумський державний університет
Медичний інститут**

АГАВЕРДІЄВА ЛЕЙЛА СЕРГІЇВНА

УДК 616.441-008.64-085.849.19(043.3)

**Вплив гепатобіліарної дисфункції
на перебіг гіпотиреозу**

14.01.38 - загальна практика – сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

кандидат медичних наук, доцент
кафедри сімейної медицини з
курсом ендокринології

Мелеховець О. К.

СУМИ – 2012

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	
Вступ	
Розділ 1. Літературний огляд	6
1.1. Патогенетичні механізми розвитку гепатобіліарної дисфункції на тлі гіпотиреозу.	6
1.2. Сучасні підходи до лікування гепатобіліарної дисфункції та гіпотиреозу.	15
Розділ 2. Контингент та методи дослідження.	19
2.1. Загальна характеристика обстежених.	19
2.2. Лабораторні та інструментальні методи дослідження гепатобіліарної дисфункції та гіпотиреозу.	19
Розділ 3. Результати власних досліджень та їх обговорення.	23
3.1. Особливості перебігу гіпотиреозу у хворих з гепатобіліарною дисфункцією.	23
3.2. Принципи патогенетичного підходу до лікування хворих з гепатобіліарною дисфункцією на тлі гіпотиреозу.	31
3.3. Розповсюдженість гепатобіліарної дисфункції у хворих на гіпотиреоз.	36
Висновки	41
Список використаних джерел	42

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ - аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

БТ – біліарний тракт

ВЛОК – внутрішньовенне лазерне опромінення крові

ВПХ – внутрішньопечінковий холестаза

ГБД – гепатобіліарна дисфункція

ГБС – гепатобіліарна система

ГГТП – γ -глутамілтрансфераза

ДЖВП – дискінезія жовчовивідних шляхів

ЖКХ - жовчокам'яна хвороба

ЗГТ – замісна гормонотерапія

ЗХ – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ЛФ – лужна фосфатаза

НАСГ – неалкогольний стеатогепатоз

ТГ – тригліцериди

ТТГ – тиреотропний гормон

Т_{4в} – вільний тироксин

Т_{3в} – вільний трийодтиронін

УЗД – ультразвукова діагностика

ХБХ – хронічний безкам'яний холецистит

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЩЗ – щитоподібна залоза

ЕФ – фракція викиду

FV – вихідний об'єм жовчного міхура

RV – остаточний об'єм жовчного міхура

ВСТУП

Актуальність теми

Хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) за своєю поширеністю займають одне з перших місць серед ендокринної патології у багатьох країнах світу [2, 6, 51, 91, 95]. За даними епідеміологічних досліджень в окремих групах населення поширеність гіпотиреозу досягає 10 — 12% [2, 51]. При дефіциті тиреоїдних гормонів, які абсолютно необхідні для нормального функціонування практично кожної клітки, розвиваються важкі зміни всіх без виключення 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 [2, 55, 90]. Порушення функції щитоподібної залози можуть призводити до змін функцій печінки, а при захворюваннях печінки можуть виникати відхилення в метаболізмі тиреоїдних гормонів [30, 56].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана відповідно тематики наукової роботи кафедри сімейної медицини з курсом ендокринології Сумського державного університету «Особливості ремоделювання серцево-судинної системи при ендокринних захворюваннях» (№ державної реєстрації 0107U001610). У рамках зазначеної теми магістрантом проведено обстеження хворих з гепатобіліарною дисфункцією на тлі вперше виявленого гіпотиреозу, виявлення особливості ЗГТ препаратами L-тироксину на фоні ГБД, та розробка сучасних методів лікування хворих з патологією ГБС та гіпотиреозу.

Мета і задачі дослідження.**Мета роботи**

Покращення ефективності терапії гіпотиреозу на основі вивчення впливу гепатобіліарної дисфункції на перебіг гіпотиреозу та розробки методів її корекції.

Задачі дослідження

1. Виявлення частоти зустрічаємості ГБД при гіпотиреозі. Визначення особливостей перебігу різних порушень ГБС.
2. Вивчення особливостей ЗГТ препаратами L-тироксину на фоні ГБД.
3. Оцінка впливу внутрішньовенного лазерного опромінення крові на перебіг захворювання.
4. Розробка рекомендацій по веденню хворих з гіпотиреозом на фоні ГБД.

Об'єкт дослідження: хворі з вперше виявленим гіпотиреозом

Предмет дослідження: функціональний стан гепатобіліарної системи у хворих на гіпотиреоз, вплив ВЛОК на показники гормонального та біохімічного складу крові.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, статистичні методи.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Патогенетичні механізми розвитку гепатобіліарної дисфункції на тлі гіпотиреозу

У наш час хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) за своєю поширеністю займають одне з перших місць серед ендокринної патології у багатьох країнах [2, 6, 51, 52, 55, 91, 95]. Хвороби щитоподібної залози зустрічаються в 4–8 разів частіше у жінок, ніж у чоловіків [39, 44, 78, 91, 97], формуючи при цьому клінічні прояви з боку усіх органів і систем, у тому числі і гепатобіліарної системи.

Проблемі патології ЩЗ з врахуванням її високої поширеності останнім часом надається велике значення, це пов'язане насамперед з тим, що в останній час збільшилась частота тиреоїдної недостатності. Гіпотиреоз - це клінічний синдром, обумовлений стійким зниженням дії тиреоїдних гормонів на органи-мішені [14, 46, 55]. Гіпотиреоз є одним з найчастіших захворювань ендокринної системи, що робить цю клінічну проблему вкрай актуальною для лікарів різних спеціальностей [9, 22, 44]. За даними двадцятирічного Вікгемського дослідження (Whickham), ризик розвитку гіпотиреозу безпосередньо залежить від вихідного рівня ТТГ. Частота нових випадків гіпотиреозу складає близько 3,5 випадків в рік для жінок, 0,6 випадків – для чоловіків [2, 11, 29].

Різними авторами встановлено, що частота субклінічного гіпотиреозу становить у середньому 6% загальної популяції, у 5–6 разів перевищуючи поширеність явного гіпотиреозу [77, 85, 90]. Тому проблеми його ранньої діагностики і шляхів корекції залишаються актуальними. Основними процесами, які лежать в основі розвитку гіпотиреозу, є або руйнування тканини щитоподібної залози із зниженням її функціональної активності, або порушення синтезу тиреоїдних гормонів, або медикаментозні або токсичні дії

на щитоподібну залозу. Найчастіше гіпотиреоз є результатом аутоімунного тиреоїдиту. Сучасна лабораторна діагностика гіпотиреозу заснована на визначенні рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і вільного тироксину (Т4) [14, 45, 90]. Для гіпотиреозу характерна неспецифічність клінічної картини, порушення функції різних органів і систем, що маскують основні прояви хвороби, довічна замісна терапія [45, 46]. Це формує, з одного боку, уявлення про гіпотиреоз, як про важке захворювання, з іншого боку, досить проста гормональна діагностика і адекватне лікування дозволяють попередити розвиток серйозних ускладнень.

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 [2, 55, 90]. Порушення функції щитоподібної залози можуть призводити до змін функцій печінки, а при захворюваннях печінки можуть виникати відхилення в метаболізмі тиреоїдних гормонів; крім того, ряд системних захворювань робить вплив одночасно і на той і на інший орган [30, 56]. Стінка печінкових капілярів добре проникна для комплексів білок-Т4, оскільки ендотелій тут формує міжклітинні фенестри. Співвідношення Т4 : Т3 в печінці складає 420:5, тоді як в позапечінкових внутрішньоклітинних просторах 100: 5. Звідси передбачається, що в печінці людини зосереджено біля 30% позатиреоїдного пулу Т4. За одне проходження Т4 через печінку, біля 2% його кількості перетворюється на Т3, і підраховано, що печінка в нормі забезпечує утворення біля 40% об'єму дейодированого Т4 в усьому організмі або біля 70% об'єму Т3, що утворюється за добу. Але цей показник залежить від розміру печінки (а точніше від кількості гепатоцитів), швидкості поглинання Т4 гепатоцитами, переважаючим типом 5'- або 5- дейодиназної активності. Багатьма авторами доказано, що при цирозі печінки, коли число і маса гепатоцитів зменшуються, рівень Т3 в крові знижується [17, 56, 106]. Причинами цього можуть бути: зниження швидкості поглинання печінкою

тироксину, зміна балансу активності 5'- дейодиназ і 5 - дейодинази, а також швидкості кон'югації йодтиронинів.

Секреція та регуляція метаболізму багатьох гормонів здійснюється або безпосередньо через ГБС, або опосередковано за участю підшлункової залози, кишковика, центральної нервової системи, гіпоталамуса. В даний час досить даних, підтверджуючих вплив гіпоталамуса на жовчоутворення та жовчовиділення [3, 17, 56]. Ця дія здійснюється не лише через периферичну нервову систему, але і через ендокринні залози, зокрема ЩЗ. Вивчення функціонального стану ГБС при різній тиреоїдній патології показало, що порушення жовчоутворення і жовчовиділення більшою мірою залежить від функціонального стану ЩЗ [62, 92].

При порушенні тиреоїдного гомеостазу спостерігається розвиток функціональних розладів жовчовивідної системи [2, 8, 24]. Встановлено, що при недостатній продукції тиреоїдних гормонів розвивається гіпокінетична дисфункція біліарного тракту [26, 34]. Субклінічний гіпотиреоз характеризується помірно підвищеним рівнем ТТГ при нормальних значеннях вільного тироксина. Відсутність або мінімальна вираженість клінічних ознак гіпофункції ЩЗ є наслідком стійкого пограничного зниження рівня тиреоїдних гормонів в організмі [44, 82, 97]. Дослідження показують, що навіть при мінімальній тиреоїдній недостатності наголошується збільшення частоти розвитку дискінезій біліарного тракту за гіпотонічним типом з явищами холестазу, достовірне підвищення холестерину, бета-ліпопротеїдів і зниження співвідношення фосфоліпідів/холестерин в сироватці крові [7, 62, 64].

В 59 % пацієнтів з дисфункціональними розладами біліарного тракту по гіпокінетичному типу виявляються ознаки порушення функціонального стану печінки. При цьому характерні порушення секреторної функції жовчного міхура, формування холестатичного синдрому [53, 57, 83].

Гормони ЩЗ регулюють рівень базального метаболізму всіх клітин, включаючи гепатоцити, що відбивається на функціонуванні печінки. А печінка, метаболізуючи тиреоїдні гормони, регулює їх системні ендокринні ефекти. Тому

порушення функції ЩЗ можуть приводити до змін функції печінки, а при захворюваннях печінки можуть виникати відхилення в метаболізмі тиреоїдних гормонів [2, 14, 44]. Гепатобіліарній системі належить важлива роль в підтримці ендокринного статусу. Багатьма авторами доведено, що печінка може діяти як регулювальник рівня вільного тироксину в крові, змінюючи темп екскреції і реабсорбції гормонів [47].

Вивчення багатьма авторами гепатобіліарної системи при різній тиреоїдній патології показало залежність жовчоутворення і жовчовиділення від функціональної активності ЩЗ [49, 54, 64]. Тиреоїдні гормони регулюють жовчовидільну функцію печінки. Молекулярні механізми дії гормонів ЩЗ на гепатоцит відомі. Вони проникають через цитоплазматичну мембрану гепатоциту, зв'язуються із специфічними рецепторами білкової природи, локалізованими в ядрі, і вибірково активують клітковий геном [55, 65, 78].

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 (скріплення гормонів рецепторами, резистентність рецепторів, пострецепторна патологія). Периферичний тканинний дефіцит тиреоїдних гормонів грає провідну роль в розбіжності між клінічною картиною захворювання і лабораторними тестами [2, 27].

Зниження функції ЩЗ може впливати безпосередньо на структуру і функцію печінки. В деяких випадках при гіпотиреозі відзначають холестатичну жовтяницю, обумовлену зниженням екскреції білірубину і жовчі. При цьому зустрічається патологія печінки двох типів: гепатитна та холестатична. Патогенетичним механізмом гепатитного порушення є відносна перівенулярная гіпоксія, обумовлена збільшенням потреби печінки в кисні без підвищення печінкового кровотоку. Можливо прогресуюче ураження печінки в умовах вираженої гіпоксії. При холестатичному порушенні наголошується підвищення рівня лужної фосфатази, рівня гамма-глутамілтранспептідази і білірубину, вказуючи на холестази [6, 7, 10].

Печінка регулює кількість тиреоїдних гормонів і за допомогою ентерогепатичної циркуляції. Печінці належить центральна роль в дейодидуванні тиреоїдних гормонів з утворенням їх активних або інактивованих форм [13, 17]. Відомо, що в кишковоки не лише всмоктується йод, що міститься в їжі, але і відбувається повторне всмоктування йоду, що звільняється в печінці в результаті дейодидування 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 [29, 31]. Тому цілком зрозуміло, що розлад діяльності гепатобіліарної системи може позначитися на метаболізмі цих гормонів і привести до ослаблення реутилізації йоду і розвитку відносної 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.j. et al., які, підсумовуючи ефекти впливу тиреоїдних гормонів на метаболізм ХЗ, виділили їх здатність впливати на ліпідний обмін за рахунок порушення в синтезі, катаболізмі і екскреції холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНП), стимуляції синтезу ЗХ.

Гіпотиреоз є частою причиною гіперліпідемії, особливо серед жінок [76]. Так, за результатами проведеного дослідження Carantoni M., et al. серед жінок з дисліпідеміями нерозпізнаний раніше гіпотиреоз виявлявся в 4% випадків, і а в 14,1% – субклінічна форма захворювання. Пацієнти з клінічною формою захворювання мали високий рівень ТГ, і низький – холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). За даними ретроспективного дослідження Diekman T. et al., серед 1509 пацієнтів з дисліпідеміями частота гіпотиреозу склала 4,2%, необхідно відзначити, що переважання знов виявлених випадків клінічного гіпотиреозу у пацієнтів з гіперліпідеміями приблизно в 2 рази частіше, ніж в загальній популяції [80]. На думку авторів,

результати даного дослідження свідчать про необхідність дослідження рівня ТТГ у всіх пацієнтів з гіперліпідемією.

Дослідження багатьох вчених у останні десятиріччя виявили тенденцію до зростання кількості захворювань гепатобіліарної системи [7, 41, 49]. У загальній структурі захворювань органів травлення хвороби жовчного міхура і жовчовивідних шляхів займають одне з провідних місць, складаючи більш ніж одну третину (35,7%) [2, 34, 60].

За останні 10 років в Україні зріст поширеності захворювань біліарної системи склав 35,2% [43, 54]. Однією з найпоширеніших патологій, яка виявляється у майже 5% дорослого населення, є функціональні розлади біліарного тракту (БТ) [56, 60]. Функціональні розлади БТ охоплюють різні вікові групи, уражаючи здебільшого осіб молодого і середнього віку, мають хронічний перебіг з частими рецидивами, схильні до прогресування із залученням до патологічного процесу суміжних органів та розвитком холелітіазу. Тому рання діагностика та адекватне лікування дисфункцій БТ мають величезне клінічне значення для профілактики трансформації функціональних порушень моторної діяльності БТ в органічну патологію та запобігання низки медико-соціальних проблем [27, 65]. Під дисфункцією БТ мають на увазі комплекс клінічних симптомів, що розвиваються в результаті моторно-тонічних дисфункцій жовчного міхура, жовчних протоків і сфінктерів жовчних шляхів [47, 64, 65]. Особливе значення має розуміння того, що дискінезії є одною з початкових ланок розвитку жовчокам'яної хвороби. Порушення виділення жовчі з жовчного міхура веде до зміни її колоїдних властивостей, сприяє формуванню біліарного сладжу - одного з чинників біліарного літогенезу. [7, 54].

У своїй роботі ми розглянемо такі види дисфункції гепатобіліарної системи як неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ), дискінезія жовчовивідних протоків (ДЖВП), хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ), жовчокам'яна хвороба (ЖКБ), внутрішньопечінковий холестаза (ВПХ).

Стеатогепатоз — поліетіологічне захворювання, провідним патогенним чинником якого є різні первинні або вторинні порушення ліпідного метаболізму [10, 26, 74, 104]. Частота жирового гепатозу за даними обстежень досягає 30%, а у людей з надлишковою масою тіла – більш ніж 50% [58, 102], у половини з них мають місце гістологічні зміни, представлені запаленням або фіброзом, що є патоморфологічною субстанцією для розвитку стеатогепатиту. Вперше гістологічна картина жирової хвороби печінки описана Н. Thaler в 1962 г., проте автор не розділяв цю патологію на алкогольну і неалкогольну. Термін «неалкогольний стеатогепатит» був введений в 1980 р. J. Ludwig et al. для позначення хронічного захворювання печінки в осіб, що не вживали алкоголь в гепатотоксичних дозах (більше 40 г абсолютного етанолу в добу), але які мають гістологічну картину, аналогічну алкогольному гепатиту.

Проблема розвитку і прогресу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) є однією з найбільш важливих проблем внутрішньої медицини, загальномедичного і соціального значення [5, 10, 67]. НАЖХП відповідає шифру K76.0 за МКХ-10 і включає стеатоз печінки (Наспех), стеатогепатит (НАСГ). НАСГ- це поліетіологічний, дифузний запальний і дисметаболічний процес, що характеризується гістіолімфолейкоцитарною інфільтрацією печінкових часточок, жировою дистрофією гепатоцитів (більше 5% маси печінки) і фіброзом із збереженням архітекtonіки печінки [73, 74].

НАСГ традиційно розділяють на первинний і вторинний. Первинний НАСГ розглядається як печінкова маніфестація метаболічного синдрому, пов'язаного з порушенням інсулінорезистентності. Вживані для верифікації метаболічного синдрому великі і малі критерії (абдомінально-вісцелярне ожиріння, артеріальна гіпертонія, атерогенная дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози і (або) цукровий діабет 2-го типу, гіперурикемія) можуть служити основою для діагностики НАСГ [24, 49, 64]. Це особливо поважно у визначенні підходів до лікування при поєднанні хвороб печінки різного генезу, наприклад за наявності у пацієнтів хронічних вірусних гепатитів.

Загальною патогенетичною основою первинного НАСГ є наступні патологічні стани:

- вісцеральне ожиріння, ризик розвитку якого підвищується з віком. У 75% пацієнтів наголошується підвищення індексу маси тіла (ІМТ) на 10–40%. При ІМТ>30 кг/м² в 95–100% випадків розвивається стеатоз печінці, в 20–45% — НАСГ;
- цукровий діабет 2 типу або порушення толерантності до глюкози, які у 60% пацієнтів поєднуються з жировою дистрофією, в 15% — з НАСГ; .
- дисліпідемія, що виявляється в 20–80% випадків. НАСГ частіше поєднується з гипертригліцеридемією, чим з гиперхолестеринемією [8, 13, 26].
- Етіологічні чинники розвитку вторинного стеатогепатиту:
- лікарські препарати — глюкокортикоїди, аміодарон, естроген, Тамоксифен, тетрациклін, нестероїдні протизапальні засоби, Метотрексат, соматостатин, рифампіцин, амітріптілін;
- синдром мальабсорбції;
- швидке схуднення;
- муковісцидоз;
- хвороба Німанна–Піка;
- тривале парентеральне живлення;
- синдром надлишкового бактерійного обсіменіння тонкої кишки;
- беталіпопротеїнемія;
- глікогенози;
- хвороба Вебера—Крісчена;
- хвороба Вільсона—Коновалова і ін.

Частіше за все прояви стеатогепатоза неспецифічні і не корелюють з мірою його активності. Ураження печінки, як правило, виявляється випадково при обстеженні з приводу іншої патології: ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), ожиріння

[70, 75]. Але і досі залишається маловивченим ураження печінки за типом стеатогепатоз у пацієнтів з діагнозом гіпотиреоз.

В основі внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) лежить порушення синтезу, секреції або відтоку жовчі, що розвивається в ситуаціях, коли обтурація жовчовивідних шляхів відсутня, але є пошкодження на будь-якій ділянці від базолатеральної мембрани гепатоциту до Фатерова соска різними чинниками (токсичними, лікарськими, інфекційними генетичними, аутоімунними, метаболічними і ін.), що порушують роботу мембранних транспортерів [10, 64, 68, 69, 83, 84, 93]. Клініцистам відомі труднощі, що виникають при диференціальному діагнозі ВПХ, оскільки клініко-біохімічні ознаки холестазу різного генезу схожі [5, 15, 64]. ВПХ, що проявляє себе гіперферментемією, гіпербілірубінемією, підвищенням рівня жовчних кислот і ліпідів, порушеннями гемокоагуляції і фосфорно-кальцієвого обміну, не лише різко ускладнює стан хворого і погіршує прогноз результату захворювання, але і вимагає значного збільшення об'ємів лікування [57, 60].

За даними ряду авторів до 30% всіх захворювань жовчного міхура складає хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) [25, 28, 101]. Їм страждають особи різних вікових груп, але частіше хворіють люди середнього, найбільш працездатного віку. Жінки страждають ХБХ в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки. Серед різних патологічних процесів гепатобіліарної зони ХБХ є одним з найбільш розповсюджених захворювань [4, 17, 25]. Проблема холециститу знаходиться в центрі уваги багатьох досліджень [25, 30, 65]. Уражаючи людей молодого працездатного віку хронічний холецистит схильний до рецидивів та хронічного перебігу, що призводить до тривалої втрати працездатності [18].

Жовчокам'яна хвороба (ЖКХ) на сучасному етапі розглядається як міждисциплінарна проблема і поліетіологічне захворювання [33, 43], в розвитку якого мають значення безліч чинників: генетична аберація, характер живлення, порушення обміну гормонів [105], холестерину [105]. Зниження функціональної активності ЩЗ сприяє формуванню конкрементів жовчного міхура [30, 33]. В 53,1 % жінок з жовчокам'яною хворобою виявлений

гіпотиреоз [33]. Це підтверджується і експериментальними даними: у піддослідних тварин після видалення ЩЗ формувалися камені у жовчному міхурі. Експериментатори показали, що зв'язок це непрямий зв'язок: спочатку розвивалася виражена гиперхолестеринемія, пізніше — формування холестеринових каменів [33, 43].

1.2. Сучасні підходи до лікування гепатобіліарної дисфункції та гіпотиреозу.

Основним напрямом сучасної відновлювальної медицини є вживання немедикаментозних технологій. Один з поширених способів - дія низькоінтенсивним лазерним випромінюванням на організм людини.

Лазерна терапія вже давно зайняла міцні позиції у сучасній медицині [36, 39]. Створення вискоефективних лазерних установок дозволяє використовувати методи лазерної терапії при лікуванні багатьох захворювань і патологічних станів. Одним з найбільш поширених способів дії низькоінтенсивним лазерним випромінюванням на організм людини є внутрішньовенне лазерне опромінення крові (ВЛОК), яке в даний час успішно використовується в кардіології, пульмонології, ендокринології, гастроентерології, гінекології, урології, анестезіології, дерматології і інших областях медицини. Глибоке наукове опрацювання питання і прогнозованість результатів в терапії сприяють вживанню ВЛОК як самостійно, так і в комплексі з іншими методами лікування. Важко знайти аналог ВЛОК по простоті вживання, універсальності і ефективності лікування [1, 21, 23].

Вперше внутрішньовенне лазерне опромінення крові було застосоване Мешалкіним і В.С. Сергієвським (1981) в кардіохірургії, але вже в 1989 році опубліковані отримані Інститутом проблем онкології ім. Р.Е.Кавецького АН УРСР результати проведеної успішної апробації методу в стоматології, ендокринології, урології, кардіології, хірургії і нейрохірургії, пульмонології, гастроентерології, онкології та ін. областях медицини. Вживання ВЛОК дозволяє значно скоротити терміни лікування, збільшити час клінічної ремісії,

стабілізувати перебіг захворювань, знизити кількість післяопераційних ускладнень.

Внутрішньовенна лазерна терапія може бути здійснена практично в будь-якому стаціонарі або поліклініці. Перевагою амбулаторної лазеротерапії є зменшення можливості розвитку внутрішньолікарняної інфекції, створюється хороший психоемоційний фон, дозволяючи хворому впродовж довгого часу зберігати працездатність, проводячи при цьому процедури і отримуючи повноцінне лікування [1, 37, 39].

Механізм лікувальної дії внутрішньосудинного лазера.

Впливаючий промінь з довжиною хвилі 630 нм подається через оптичний хвилевід, який вводиться за допомогою одноразової голки у вену. Імпульс сприймається фоторецепторами кліток крові і стінок судин. В результаті усувається спазм судин і інших структур (бронхів, жовчних шляхів). Ефекти ВЛОК більшою мірою виявляються в тканинах, що відчують дефіцит кисню, оскільки саме в цих зонах посилюється обмін речовин, активуються процеси репарації тканин. Лазерна дія на клітини крові призводить до активації цих клітин. Стінки еритроцитів стають еластичнішими, а самі еритроцити що легко деформуються, що дозволяє їм проникати в найдрібніші капіляри. Активація функції лейкоцитів сприяє синтезу антитіл і інтерферону, активації фагоцитозу, і, в цілому, поліпшенню стану імунітету. Зміни на плазмовому рівні приводять до поліпшення текучості крові, зменшення рівня холестерину і токсичних продуктів обміну, зменшення схильності до тромбоутворення.

Завдяки здатності лазера знижувати чутливість больових рецепторів і зменшувати тканинною набряк, ВЛОК надає хорошу знеболюючу і протизапальну дію. В основі лазерного ефекту лежить його фотобіологічна дія, обумовлена поглинанням квантів світла біоструктурами, що міняють при цьому свій енергетичний стан. У результаті виникає фізико-хімічна перебудова білкових полімерів, зокрема, зміна активності ферментів і структурно-функціональних властивостей клітинних мембран. В процесі наукових досліджень були виявлені наступні зміни в компонентах крові після проведення

ВЛОК: у еритроцитах крові виявлено підвищення проникності і деформованості мембрани, зниження агрегаційної здатності, зміну абсорбуючих властивостей, підвищення рівня АТФ, 2,3-ДФГ, збільшення кисеньтранспортуючої функції. В лейкоцитах виявлено підвищення активності мембранних рецепторів, активацію синтезу ДНК, підвищення фагоцитарної активності, секрецію бактерицидних катіонних білків, інтерлейкінів, ростостимулюючих і реологічних чинників, гепарину, гістаміну і інших біологічно активних речовин, активація ферментних систем репарації ДНК, зміна активності імунокомпетентних клітин. У тромбоцитах відмічені зміни структури мембран, адгезивних і агрегаційних властивостей, стимуляція секреції чинника реології і інших біологічно активних речовин. У плазмі крові підвищується активність комплементу, лізоциму, природних і імунних антитіл, бактерицидна і антиоксидантна активність, нормалізується протеолітична активність, знижується вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПВ), змінюються прокоагулянтні, антикоагулянтні, фібринолітичні властивості, підвищуються абсорбуючі властивості альбуміну.

Перераховані зміни компонентів крові є основними механізмами лікувальних чинників ВЛОК, таких як:

- корекція клітинного і гуморального імунітету;
- підвищення неспецифічної резистивності організму;
- поліпшення властивостей реології крові і мікроциркуляції;
- регуляція гемостатичного потенціалу крові;
- судинорозширювальна дія;
- нормалізація кислотно-основного стану крові;
- підвищення кисеньтранспортуючої функції крові;
- нормалізація протеолітичної активності крові;
- нормалізація процесів ПВ в мембранах кліток; стимуляція еритропоезу;
- стимуляція внутрішньоклітинних систем репарації ДНК при радіаційних ураженнях;

- нормалізація обмінних процесів білкового, ліпідного, вуглеводного, внутрішньоклітинного енергетичного балансу;
- нормалізація і стимуляція регенераторних процесів.

Ефективність ВЛОК в даний час доведена багатьма авторами при цілому ряді захворювань [1, 37,48, 59]. Вживання лазерної гемотерапії при захворюваннях шлунково-кишкового тракту показало її ефективність при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, дисплазіях слизової оболонки шлунку, вірусному гепатиті, механічній жовтяниці, гострому і хронічному холециститі і панкреатиті, цирозі печінки, холестази, гострій кишковій непрохідності [48, 59]. Оскільки лазерна гемотерапія діє на всі ланки патогенезу виразкової хвороби, виразки шлунку загоюються в 91 % випадків після 10–12 процедур ВЛОК.

В ендокринології лазерна терапія використовується при гіпотиреозі і цукровому діабеті. При гіпотиреозі за допомогою ВЛОК у пацієнтів у короткі терміни нормалізуються показники гормонального статусу, клінічна і лабораторна ремісія триває довше. В разі цукрового діабету вдається понизити добову потребу в інсуліні в 2 рази, оскільки ВЛОК володіє гіпоглікемічним, гиполіпідемічним, імунокорегуючими діями, а також стимулює залишкову інсулін-секреторну функцію підшлункової залози і підвищує можливість організму утилізувати глюкозу [23, 36].

Виходячи з вищезазначених властивостей ВЛОК ми в своїй роботі вирішили дослідити вплив низькоінтенсивного лазерного опромінення на перебіг гепатобіліарної дисфункції на тлі гіпотиреозу.

РОЗДІЛ 2

КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених.

Робота виконана на клінічній базі кафедри сімейної медицини з курсом ендокринології Медичного інституту СумДУ КУ "Сумська міська клінічна поліклініка № 3".

Обстеження проводилося з вересня 2011 року по квітень 2012 року. Під наглядом знаходилося 180 пацієнтів з вперше встановленим діагнозом гіпотиреоз. Для встановлення діагнозу використовували класифікацію МКБ-10 (1999). Для виявлення ГБД було проведено комплексне загальноклінічне, лабораторне, інструментальне обстеження. Хворі були розподілені на групи залежно від схем лікування. До 1-ої групи (контрольна, n= 42) увійшли пацієнти, які не мали патології ГБС. Пацієнти з ГБД (n= 138) теж були розподілені на групи. До 2-ої групи (n= 40) увійшли пацієнти, які приймали лише замісну гормонотерапію препаратами L –тироксину. До 3-ої групи (n= 46) увійшли пацієнти, які приймали холеретичну терапію (препарати урсодезоксихолевої кислоти (холудексан 0,3 г 1 таблетка на ніч), ферментні препарати (фестал, ензистал – по 2 драже з їжею 3 рази на день). До 4-ої групи (n= 52) увійшли пацієнти, які приймали ЗГТ, холеретичну терапію та ВЛОК.

Усім пацієнтам з моменту встановлення діагнозу гіпотиреоз було призначено замісну гормонотерапію L- тироксином у середній добовій дозі 100 мкг вранці натщесерце.

2.2. Лабораторні та інструментальні методи дослідження ГБД та гіпотиреозу.

Для верифікації діагнозу гіпотиреоз ми використовували:

Лабораторна діагностика:

- Гормональний статус щитоподібної залози (ТТГ (N=04- 4,0 мМО/мл), Т₄ вільний (N=9 – 20 пм/л), Т₃ вільний (N=4 – 8,3 пм/л)).

- Антитіла (АТТГ (N= <100 Од/мл), АТПО (N= <35 Од/мл)). Визначення рівня ТТГ, Т₃ вільного, Т₄ вільного, АТТГ, АТПО проводилося за допомогою ферментзв'язаного флуоресцентного аналізу (ELFA), з використанням аналізатора miniVidas, виробник bioMerieux, Франція.

Інструментальна діагностика:

- УЗД ЩЗ (об'єм, лінійні розміри обох часток і перешийка, товщина капсули, ехогенність і ехоструктура паренхіми ЩЗ, наявність додаткових включень, оцінка насиченості судинного малюнка, симетричність (по долях і сегментах, рівномірність розподілу судинних структур в паренхімі ЩЗ). Ультразвукове дослідження щитоподібної залози проводилося на апараті TOSHIBA "NEMIO XG", Японія, використовували лінійний мультичастотний датчик з частотою від 6 до 12 Mhz (домінуюча – 12 Mhz).

З метою діагностики біліарної дисфункції використовували протокол надання медичної допомоги хворим № 271 від 13. 06.2005р.:

Лабораторна діагностика:

- Клінічний аналіз крові;
- Біохімічні печінкові проби (загальний білірубін та його фракції; АЛТ, АСТ, ЛФ; ГГТП)
- Ліпідний профіль крові (ЗХ, ХЛНЩ, ХЛВЩ, ТГ)

Інструментальна діагностика:

- УЗД органів черевної порожнини: (виявляють потовщення стінок жовчного міхура більше 4 мм, застій та згущення жовчі – „сладж”, наявність конкрементів в жовчному міхурі, деформацію жовчного міхура, “відключений” жовчний міхур). Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті TOSHIBA "NEMIO XG", Японія, використовували мультичастотний конвексний датчик з частотою від 3,5 до 5 Mhz,(домінуюча – 4,2 Mhz).
- УЗД жовчного міхура з жовчогінним сніданком (для виявлення дискінезії жовчного міхура).

Методика ультразвукової динамічної холецистографії

Проводиться первинна ехографія жовчного міхура, визначається оптимальна проекція для його дослідження, вимірюється довжина, ширина та висота, обчислюється об'єм жовчного міхура. Потім хворому дають випити 100 мл 20% сметани, після чого протягом 40 хвилин пацієнт знаходиться в горизонтальному положенні для більш тривалого контакту харчового подразника зі слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки, після цього через 40 хвилин проводять контрольну ехографію та на основі динаміки зміни об'єму міхура по відношенню до вихідного визначають гіпо- або гіпермоторну дискінезію.

Фракція викиду (EF) жовчного міхура визначається за формулою:

$$EF (\%) = (1 - RV / FV) \times 100, \text{ де:}$$

FV – вихідний об'єм міхура,

RV – залишковий об'єм.

За даними авторів, в нормі, та з урахуванням застосованого харчового подразника, жовчний міхур повинен скоротитися на 35 - 65 % від вихідного об'єму [17, 20].



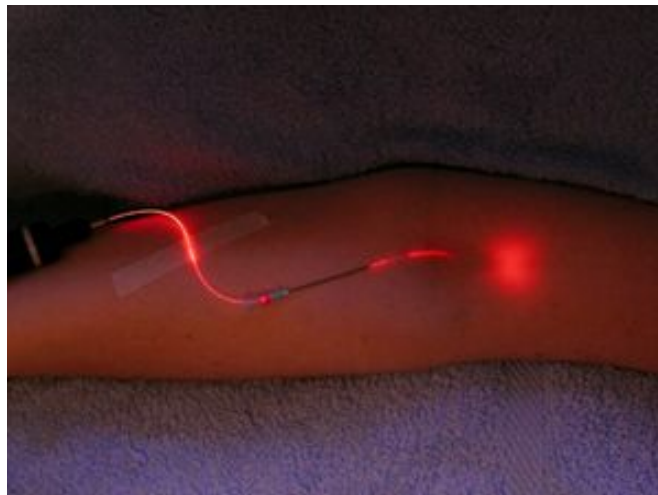
Мал 1. Ультрасонографія жовчного міхура після жовчогінного сніданку.

Вимірювання об'єму жовчного міхура здійснюється автоматично ультразвуковою системою TOSHIBA "NEMIO XG", з використанням еліптичної апроксимації з установкою трьох вісей (D1A -ширина, D2A - товщина, D3A –довжина жовчного міхура).

Стан ліпідного обміну оцінювали за результатами дослідження ЗХ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ ферментативним методом за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора «HumaLyzer 3000», виробник «Hunan», Німеччина.

Біохімічні печінкові проби: загальний білірубін та його фракції визначали за допомогою методу Іендрашика- Грофа, АЛТ, АСТ, ГГТП – за допомогою кінетичного, трисбуфера з піридоксальфосфатом (IFCC), ЛФ – з 4 – нітрофенілфосфатом, діетаноламіновим буфером (DEA), (DGKC), за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора «HumaLyzer 3000», виробник «Hunan», Німеччина.

Внутрішньовенне лазерне опромінення крові (ВЛОК) проводилося на апараті АЛТ «Матрикс - ВЛОК». Процедури проводилися в безперервному режимі, потужність на кінці світловоду – 1,5 мВт, довжина хвилі – 633,8 нм, курс – 10 процедур, експозиція- 15 хвилин.



Мал 2. Процедура проведення ВЛОК

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою параметричних t-критеріїв Стьюдента, методів варіаційної статистики і за допомогою програми Microsoft Excel і багатовимірного кореляційного аналізу.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Особливості перебігу гіпотиреозу у хворих з гепатобіліарною дисфункцією

В дослідження було включено 180 пацієнтів з вперше встановленим діагнозом гіпотиреоз. За статевим розподілом більшість пацієнтів склали жінки, що не суперечило даним інших досліджень, які вказують на те, що зустрічаємість гіпотиреозу у жінок частіша, ніж у чоловіків [76].

Дослідження проводилось у два етапи. На першому етапі з метою оцінки ефективності корекції вперше виявленого гіпотиреозу було сформовано 2 групи спостереження. У першу групу – групу контролю, увійшли 42 пацієнта без встановлених змін у функціонуванні ГБС. До 2-ї групи увійшли 40 хворих на гіпотиреоз, у яких була виявлена патологія гепатобіліарної системи.

Загальна характеристика пацієнтів з урахуванням статі, віку, ІМТ представлена в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1.

Загальна характеристика груп обстежених

№ групи	1 група (n = 42)	2 група (n = 40)
Стать, ч/ж, (%)	19/23 (45,3/ 54,7)	12/28 (30/ 70)
Вік, років	Від 27 до 49	Від 31 до 54
ІМТ, кг/м ²	22,3 ± 2,9	26,9 ± 1,6

Для верифікації діагнозу гіпотиреоз окрім клінічних даних використовувались показники тиреоїдного гормонального профілю, результати якого представлені в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2.

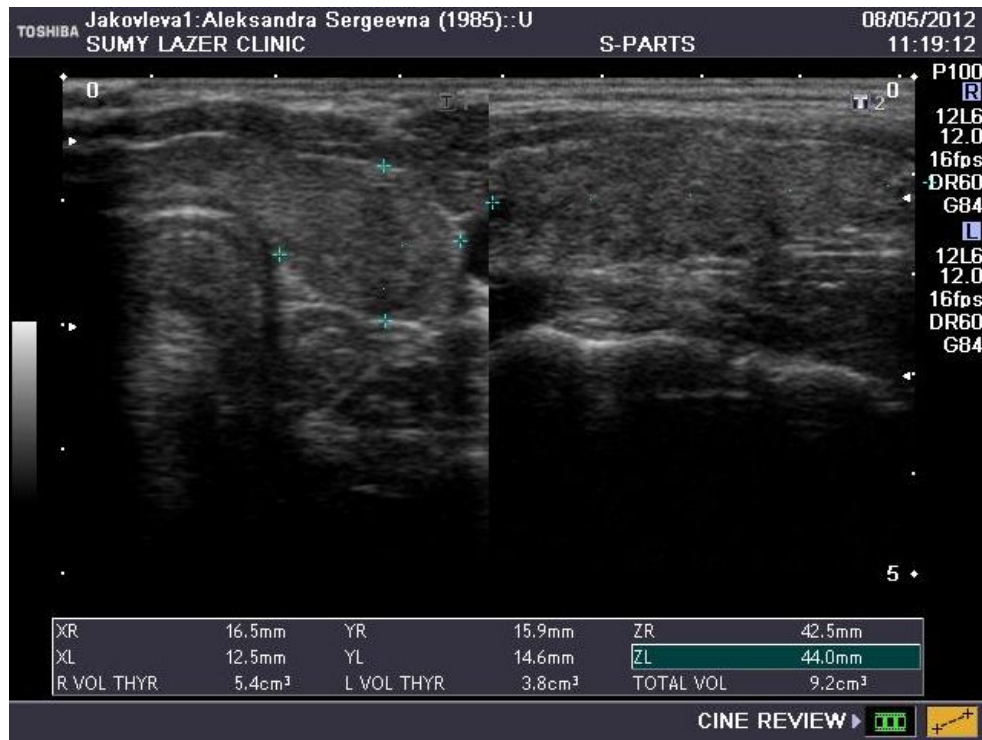
**Гормональний статус ЩЗ у пацієнтів 1-ої та 2-ої групи
на момент встановлення діагнозу гіпотиреоз**

№ групи	ТТГ (мМО/мл)	Т₃ вільний (пмоль/л)	Т₄ вільний (пмоль/л)	АТТГ (Од/мл)	АТПО (Од/мл)
1 група (n= 42)	11,42±2,34	3,02±0,77	3,38±1,21	98± 9,7	29±3,9
2 група (n= 40)	12,81±2,08	2,11±1,07	2,72±0,88	111±7,8	33±5,8

Як ми бачимо з таблиці 3.1.2., усі пацієнти мали підвищений рівень ТТГ (вище межі норми - 4,0 мМО/мл), знижений рівень Т₃ вільного (нижче 4,0 пм/л), та Т₄ вільного (нижче 9 пм/л), що свідчить про наявність гіпотиреозу.

Усім пацієнтам, які приймали участь в обстеженні, після мануального дослідження було проведено УЗД щитоподібної залози.

За ознаки гіпотиреозу на сонограмі враховувались неоднорідність ехоструктури, зниження ехогенності паренхіми, зменшення розмірів ЩЗ та рівню васкуляризації. Результати представлені в малюнку 3.1.1.



Мал. 3.1.1. Сонографія щитоподібної залози пацієнтки з гіпотиреозом: визначається гіпоехогенна паренхіма, потовщена капсула.

При проведенні кольорової доплерографії ЩЗ оцінювали такі критерії, як насиченність судинного малюнку, симетричність та рівномірність розподілу судинних структур в паренхімі ЩЗ. Результати представлені в малюнку 3.1.2.



Мал. 3.1.2. Кольорова доплерографія ЩЗ пацієнтки з гіпотиреозом: рівень васкуляризації зменшений, визначаються поодинокі судини в паренхімі залози

Усім пацієнтам з моменту встановлення діагнозу гіпотиреоз було призначено замісну гормонотерапію препаратами L –тироксину у середній добовій дозі 100 мкг вранці натщесерце. Побічних явищ під час проведення лікування у пацієнтів не спостерігалось.

Динамічне спостереження за хворими обох груп дозволило встановити темпи досягнення компенсації гіпотиреозу за наявності ГБД та без неї. Результати лікування визначались через 2, 4 та 6 тижнів. Ці результати наведені у таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3.

**Динаміка показників гормонального стану ЩЗ у хворих 1-ї та 2-ї груп
на тлі замісної гормонотерапії**

№ Гр	2 тижні лікування			4 тижні лікування			6 тижнів лікування		
	ТТГ (мМО/ мл)	Т ₃ в (пмоль/л)	Т ₄ в (пмоль/л)	ТТГ (мМО/ мл)	Т ₃ в (пмоль/ л)	Т ₄ в (пмоль/л)	ТТГ (мМО/ мл)	Т ₃ в (пмоль/ л)	Т ₄ в (пмоль/ л)
1 гр. (n= 42)	4,07± 1,33	5,13± 1,45	8,45± 1,98	2,25± 0,87	7,07± 1,32	14,28± 2,64	1,21± 0,95	8,01± 0,94	17,74± 2,62
2 гр. (n= 40)	7,98± 1,66	4,12± 1,57	6,68± 2,12	4,11± 1,35	6,34± 1,74	10,23± 2,21	3,39± 1,42	7,33± 1,05	14,25± 2,39

Як ми бачимо з таблиці 3.1.2 у пацієнтів з 1-ої групи, які не мали патології ГБС, через 2 тижні після початку лікування рівень ТТГ знизився на $2,65 \pm 1,89$, що склало 23,2%, у пацієнтів 2-ої групи з патологією ГБС рівень ТТГ знизився на $1,83 \pm 1,43$, що склало 14,3%. Рівень вільного трийодтироніну через 2 тижні після початку лікування підвищився у пацієнтів 1-ої групи на $2,11 \pm 1,22$, що склало 41,2%, у пацієнтів 2-ої групи рівень вільного трийодтироніну підвищився на $2,01 \pm 0,96$, що склало 37,3%. Рівень вільного тироксину через 2 тижні після початку лікування підвищився у пацієнтів 1-ої групи на $5,07 \pm 1,87$, що склало 60%, у пацієнтів 2-ої групи рівень вільного тироксину підвищився на $3,96 \pm 1,54$, що склало 53%. Через 4 тижні після проведеного лікування рівень ТТГ знизився у пацієнтів 1-ої групи на $6,67 \pm 1,98$, що склало 68,5% порівняно з вихідними показниками, у пацієнтів 2-ої групи ТТГ знизився на $6,7 \pm 2,1$, що склало 53,7%. Рівень вільного трийодтироніну через 4 тижні після початку лікування підвищився у пацієнтів 1-ої групи на $4,05 \pm 1,87$, що склало 57,3%, у пацієнтів 2-ої групи підвищився на $4,23 \pm 1,65$, що склало 47,4% порівняно з вихідними показниками. Рівень вільного тироксину через 4 тижні після початку лікування підвищився у пацієнтів 1-ої групи на $10,9 \pm 2,12$, що склало

76,34%, у пацієнтів 2-ої групи підвищився на $7,51 \pm 1,98$, що склало 61,4% порівняно з вихідними показниками. Через 6 тижнів після проведеного лікування рівень ТТГ знизився у пацієнтів 1-ої групи на $10,21 \pm 1,78$, що склало 91,5% , у пацієнтів 2 групи знизився на $9,42 \pm 2,11$, що склало 73,5% порівняно з вихідними показниками. Рівень вільного трийодтироніну через 6 тижнів після початку лікування підвищився у пацієнтів 1-ої групи на $5,99 \pm 1,78$, що склало 78,5%, у пацієнтів 2-ої групи підвищився на $4,99 \pm 1,54$, що склало 66,9% порівняно з вихідними показниками. Рівень вільного тироксину через 6 тижнів після початку лікування підвищився у пацієнтів 1-ої групи на $14,36 \pm 2,13$, що склало 81,5%, у пацієнтів 2-ої групи підвищився на $11,53 \pm 2,42$, що склало 72,1% порівняно з вихідними показниками.

Проаналізувавши дані, які ми отримали під час лікування, можемо зробити висновок, що пацієнти 1-ої групи, які не мали патології ГБС, досягають стадії компенсації гіпотиреозу вже через 4 тижні лікування, на відміну від пацієнтів 2-ої групи, які не досягли компенсації навіть через 6 тижнів лікування.

Лабораторні показники ліпідного обміну враховувались як не прямий критерій стану компенсації гіпотиреозу. Було оцінено у динаміці ліпідний спектр крові (загальний холестерин, ХС ЛПВЩ, ЗХ ЛПНЩ, тригліцериди), біохімічні маркери печінкових проб (загальний білірубін, АСТ, АЛТ, ГГТП, лужна фосфатаза). Результати проведеного обстеження представлені в таблиці 3.1.4.

Таблиця 3.1.4.

**Результати біохімічних показників крові пацієнтів 1-ої та 2-ої груп
спостереження до початку лікування**

№ гр	ЗХ (ммоль/л)	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	ТГ ммоль/л	ЛФ (Од/л)	АСТ (Од/л)	АЛТ (Од/л)	ГГТП (Од/л)	Заг. білірубін (мкмоль/л)
1 гр n = 42	4,9± 0,72	1,52± 1,04	4,81± 1,12	1,48± 1,09	280,5± 9,78	27,3± 1,12	31,6± 1,55	37,5± 2,03	13,6± 1,33
2 гр n= 40	6,2± 1,17	1,24± 0,92	5,12± 1,56	3,42± 1,13	309,7± 7,33	30,7± 1,44	33,8± 1,09	41,4± 1,98	14,9± 1,92

Як ми бачимо з таблиці 3.1.4, у пацієнтів 1-ої групи усі показники біохімічних печінкових проб та ліпідного профілю знаходяться у межах норми, на відміну від 2-ої групи, де усі ці показники підвищені. Наявність гіперліпідемії є лабораторним маркером ГБД.

Для того, щоб побачити вплив L- тироксину на динаміку лікування хворих на гіпотиреоз з ГБД та без неї, ми призначили ЗГТ хворим 1-ої та 2-ої груп спостережень та порівняли результати через 4 тижні після лікування. Результати представлені в таблиці 3.1.5.

Таблиця 3.1.5.

**Результати біохімічних показників крові пацієнтів 1-ої та 2-ої груп після
проведеного лікування через 4 тижні**

№ гр	ЗХ(ммоль/л)	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	ТГ ммоль/л	ЛФ (Од/л)	АСТ (Од/л)	АЛТ (Од/л)	ГГТП (Од/л)	Заг. білірубін (мкмоль/л)
1гр n= 42	3,67± 0,94	1,77± 0,48	2,76± 1,01	1,03± 0,53	263,7± 8,67	24,3± 1,65	27,40± 1,39	34,19± 2,34	10,16± 1,16
2гр n=40	5,99± 0,62	1,31± 0,31	4,97± 1,44	2,07± 0,38	298,1± 9,09	28,12± 2,12	30,71± 1,67	38,88± 2,78	13,88± 0,99

Як ми бачимо з таблиці 3.1.5 після проведеного лікування через 4 тижні у пацієнтів з 1-ої групи знизився рівень загального холестерину на $1,23 \pm 0,99$, що склало 19%, у пацієнтів 2-ої групи знизився на $1,01 \pm 0,77$, що склало 9% порівняно з вихідними даними. Рівень ХС ЛПВЩ підвищився у пацієнтів усіх двох груп та ХС ЛПНЩ знизився у пацієнтів усіх двох груп після проведеного лікування, але достовірної різниці між цими показниками виявлено не було. Рівень АСТ після проведеного лікування знизився в 1-ій групі пацієнтів на $3,03 \pm 1,22$, що склало 11%, у пацієнтів 2-ої групи знизився на $2,58 \pm 1,33$, що склало 9,5%, порівняно з початковим його рівнем. Рівень АЛТ після проведеного лікування знизився у пацієнтів 1-ої групи на $3,58 \pm 1,33$, що склало 9,97% від початкового цього рівня, у пацієнтів 2-ої групи знизився на $2,52 \pm 1,55$, що склало 6,08% порівняно з вихідними даними. У пацієнтів усіх двох груп рівень ГГТП знизився, але достовірної різниці між цими показниками виявлено не було. Рівень загального білірубіну після лікування у пацієнтів 1-ої групи знизився на $1,77 \pm 0,99$, що склало 10,6% від початкового його рівня, у пацієнтів 2-ої групи знизився на $1,02 \pm 0,77$, що склало 6,85% порівняно з початковим його рівнем. Аналізуючи дані, отримані в результаті лікування, ми бачимо, що нормалізація біохімічних показників крові у пацієнтів 2-ої групи, що мали ГБД, через 4 тижні лікування не досягнула бажаних результатів.

3.2. Принципи сучасного патогенетичного підходу до лікування хворих з ГБД та гіпотиреозом.

З метою оптимізації схем лікування гіпотиреозу з урахуванням ГБД на другому етапі дослідження було сформовано 3-ю та 4-ту групи спостереження хворих з вперше виявленим гіпотиреозом та ГБД. На даному етапі під наглядом знаходилось 98 хворих на гіпотиреоз з наявністю ГБД, яких було розподілено на дві групи в залежності від терапевтичних схем.

46 хворим, які були включені у 3-тю групу, окрім традиційної ЗГТ було призначено комплекс гепатотропної терапії. 52 хворим, що увійшли у 4-ту групу, було запропоновано додатково використання внутрішньовенного лазерного опромінення крові у комбінації з ЗГТ та гепатопротекторами і холеретиками (препарати урсодезоксихолевої кислоти (холудексан 0,3 г 1 таблетка на ніч), ферментні препарати (фестал, ензистал – по 2 драже з їжею 3 рази на день), препарати альфа-ліпоєвої кислоти 600 мг двічі на добу, есенціале 2 таб. тричі на добу).

Розподіл пацієнтів в залежності від статі, віку, ІМТ представлений в таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1.

Загальна характеристика 3-ї та 4-ї групи

№ групи	3 група (n = 46)	4 група (n =52)
Стать, ч/ж, (%)	11/35(23,91/76,09)	22/30 (42,3/57,7)
Вік , років	Від 29 до 57	Від 25 до 54
ІМТ, кг/м ²	27,1± 1,49	26,5± 1,78

В усіх групах спостережень більшість пацієнтів склали жінки, що не суперечило даним інших досліджень, які вказують на те, що зустрічаємість ГБД та гіпотиреозу у жінок частіша, ніж у чоловіків [76].

Усі пацієнти, які знаходились під наглядом, пройшли гормональне обстеження ЩЗ, результати якого представлені в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2.

**Гормональний статус ЩЗ у пацієнтів 3-ої та 4-ої групи
на момент виявлення гіпотиреозу**

№ гр.	ТТГ (мМО/мл)	Т ₃ вільний (пмоль/л)	Т ₄ вільний (пмоль/л)	АТТГ (Од/мл)	АТПО (Од/мл)
3 група (n= 46)	11,94± 3,11	2,33± 0,96	3,74± 1,35	85± 8,3	31± 4,9
4 група (n= 52)	12,35± 2,56	1,97± 1,25	4,21± 2,32	109± 11,5	27± 3,8

Як ми бачимо з таблиці 3.3.2 усі пацієнти мали підвищений рівень ТТГ (вище межі норми 4,0 мМО/мл.), знижений рівень Т₃ вільного (нижче 4,0 пм/л), та Т₄ вільного(нижче 9 пм/л), що свідчить про те, що усі пацієнти знаходились у стадії гіпотиреозу.

Для того, щоб побачити динаміку компенсації гіпотиреозу серед пацієнтів 3-ої та 4-ої груп ми провели курс лікування серед пацієнтів цих груп згідно призначеним їм схемам та порівняли результати лікування через 2, 4 та 6 тижнів. Ці результати представлені в таблиці 3.2.3.

Таблиця 3.2.3.

**Динаміка показників гормонального стану в 3-ій та 4-ій групі
на тлі замісної гормонотерапії через 2 , 4 та 6 тижнів після лікування**

№ Групи	2 тижні лікування			4 тижні лікування			6 тижнів лікування		
	ТТГ (мМО/мл)	Т ₃ в (пмоль/л)	Т ₄ в(пмоль/л)	ТТГ (мМО/мл)	Т ₃ в (пмоль/л)	Т ₄ в(пмоль/л)	ТТГ (мМО/мл)	Т ₃ в (пмоль/л)	Т ₄ в (пмоль/л)
3 група (n= 46)	9,17± 1,23	3,83± 1,25	6,45± 1,68	3,19± 1,29	5,07± 1,62	11,28± 2,64	1,86± 0,61	7,01± 0,94	14,71± 2,12
4 група (n= 52)	3,18± 1,04	4,92± 1,87	9,68± 2,42	1,19± 1,05	7,34± 0,74	15,29± 2,25	0,99± 0,52	8,18± 0,75	19,27± 2,19

Як ми бачимо з таблиці 3.2.3 у пацієнтів з 3-ої групи, які приймали холеретичну терапію, через 2 тижні після початку лікування рівень ТТГ знизився на $2,77 \pm 1,34$, що склало 23,2%, у пацієнтів 4-ої групи, що приймали холеретичну терапію та ВЛОК рівень ТТГ знизився на $4,17 \pm 1,23$, що склало 33,8% порівняно з вихідними даними. Рівень вільного трийодтироніну через 2 тижні після початку лікування у пацієнтів 3-ої підвищився на $1,5 \pm 1,02$, що склало 39,1%, у пацієнтів 4-ої групи підвищився на $2,95 \pm 1,65$, що склало 44,2% порівняно з вихідними даними. Рівень вільного тироксину через 2 тижні після початку лікування у пацієнтів 3-ої групи підвищився на $2,71 \pm 1,04$, що склало 42%, у пацієнтів 4 групи підвищився на $5,47 \pm 1,11$, що склало 56,5% порівняно з вихідними даними. Через 4 тижні лікування рівень ТТГ у пацієнтів 3-ої групи знизився на $7,75 \pm 1,66$, що склало 65%, у пацієнтів 4-ої групи знизився на $9,16 \pm 1,98$, що склало 74,2% порівняно з вихідними даними. Через 4 тижні після лікування рівень вільного трийодтироніну підвищився у пацієнтів 3-ої групи на $2,73 \pm 1,08$, що склало 54,6%, у пацієнтів 4-ої групи підвищився на $5,37 \pm 1,78$, що склало 73,16% порівняно з вихідними даними. Рівень вільного тироксину через 4 тижні після лікування у пацієнтів 3-ої групи підвищився на $7,54 \pm 2,09$, що склало 66,8%, у пацієнтів 4-ої групи підвищився на $11,08 \pm 2,76$, що склало 72,5% порівняно з вихідними даними. Через 6 тижнів від початку лікування рівень ТТГ у пацієнтів 3-ої групи знизився на $10,08 \pm 2,54$, що склало 84,4%, у пацієнтів 4-ої групи знизився на $11,36 \pm 2,87$, що склало 92% порівняно з вихідними даними. Рівень вільного трийодтироніну через 6 тижнів лікування підвищився у пацієнтів 3-ої групи на $4,68 \pm 2,13$, що склало 66,9%, у пацієнтів 4-ої групи підвищився на $6,21 \pm 2,13$, що склало 75,9% порівняно з вихідними даними. Рівень вільного тироксину після 6 тижнів лікування підвищився у пацієнтів 3-ої групи на $10,87 \pm 1,52$, що склало 74,7%, у пацієнтів 4-ої групи підвищився на $15,06 \pm 3,03$, що склало 78,15% порівняно з вихідними даними.

Аналізуючи отримані дані в результаті проведеного лікування ми зробили висновки, що пацієнти, які отримували холеретичну терапію та ВЛОК на фоні

ЗГТ препаратами L-тироксину досягали компенсації гіпотиреозу через 2 тижні від початку лікування, на відміну від пацієнтів, які не приймали процедури ВЛОК, досягнули компенсації через 4 тижні лікування.

Для того, щоб виявити особливості динаміки біохімічних показників крові у хворих 3-ої та 4-ої групи, ми до початку лікування провели обстеження пацієнтів цих груп. Для цього ми визначали ліпідний спектр крові (загальний холестерин, ХС ЛПВЩ, ЗХ ЛПНЩ, тригліцериди), біохімічні маркери печінкових проб (загальний білірубін, АСТ, АЛТ, ГГТП, лужна фосфатаза). Результати проведеного обстеження представлені в таблиці 3.2.4.

Таблиця 3.2.4.

Результати біохімічних показників крові пацієнтів 3-ої та 4-ої груп спостереження до початку лікування

№ гр	ЗХ (ммоль/л)	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	ТГ ммоль/л	ЛФ (Од/л)	АСТ (Од/л)	АЛТ (Од/л)	ГГТП (Од/л)	Загальний білірубін (мкмоль/л)
3гр n= 46	6,6± 1,49	1,35± 0,81	4,92± 1,49	2,47± 1,34	312,7± 8,97	29,5± 1,67	33,6± 1,22	43,6± 1,77	15,9± 2,35
4гр n= 52	6,81± 0,96	1,28± 1,12	5,09± 1,61	2,69± 1,12	298,7± 6,97	28,6± 2,01	35,4± 1,23	45,9± 2,14	17,2± 2,49

Як ми бачимо з таблиці 3.2.4 усі показники біохімічного складу крові у пацієнтів 3-ої та 4-ої групи спостереження знаходяться вище норми, що підтверджує наявність у цих хворих ГБС.

Для того, щоб побачити динаміку лікування у цих двох групах ми призначили пацієнтам 2-ої групи холеретичну терапію (холудексан по 1 таблетці на ніч у продовж 4 тижнів, ферментні препарати (фестал, ензистал – по 2 драже 3 рази на день з їжею), пацієнти 4 –ої групи приймали холеретичну терапію та процедури ВЛОК. Усі пацієнти було призначено ЗГТ препаратами L –тироксину у середній добовій дозі 100 мкг вранці натщесерце. Результати лікування представлені у таблиці 3.2.5.

Таблиця 3.3.5.

Динаміка біохімічних показників крові пацієнтів 3-ої та 4-ої груп

№ гр	ЗХ ммоль/л	ХС ЛПВЩ ммоль/л	ХС ЛПНЩ ммоль/л	ТГ ммоль/л	ЛФ (Од/л)	АСТ (Од/л)	АЛТ (Од/л)	ГГТП (Од/л)	Заг.білірм кмоль/л
3гр n= 46	4,99± 1,49	1,98± 0,81	3,19± 1,49	1,94± 0,74	265,3± 8,47	25,12± 1,67	28,11± 1,22	35,12± 2,77	12,66± 1,35
4гр n= 52	3,91± 1,16	1,95± 1,12	2,99± 1,21	1,12± 0,92	259,1± 6,97	23,9± 2,08	28,9± 1,23	35,87± 2,14	12,14± 0,49

Як ми бачимо з таблиці 3.2.5. після проведеного лікування через 4 тижні у пацієнтів з 3-ої групи знизився рівень загального холестерину на $2,93 \pm 0,99$, що склало 29%, у пацієнтів 4-ої групи знизився на $3,61 \pm 0,77$, що склало 43% порівняно з вихідними даними. Рівень ХС ЛПВЩ підвищився у пацієнтів усіх двох груп та ХС ЛПНЩ знизився у пацієнтів усіх двох груп після проведеного лікування, але достовірної різниці між цими показниками виявлено не було. Рівень АСТ після проведеного лікування знизився в 3-ій групі пацієнтів на $4,53 \pm 1,22$, що склало 26,8%, у пацієнтів 4-ої групи знизився на $5,58 \pm 1,33$, що склало 38,5%, порівняно з початковим його рівнем. Рівень АЛТ після проведеного лікування знизився у пацієнтів 4-ої групи на $5,58 \pm 1,33$, що склало 26,97% від початкового цього рівня, у пацієнтів 4-ої групи знизився на $7,52 \pm 1,55$, що склало 46,08% порівняно з вихідними даними. У пацієнтів усіх двох груп рівень ГГТП знизився, але достовірної різниці між цими показниками виявлено не було. Рівень загального білірубину після лікування у пацієнтів 3-ої групи знизився на $3,77 \pm 0,99$, що склало 20,6% від початкового його рівня, у пацієнтів 2-ої групи знизився на $5,02 \pm 0,77$, що склало 29,85% порівняно з початковим його рівнем. Аналізуючи дані, отримані в результаті лікування, ми бачимо, що нормалізація біохімічних показників крові у пацієнтів 4 групи, які в комплексі лікування приймали процедури ВЛОК, настає через 4 тижні, на відміну від пацієнтів, які не приймали ВЛОК, у яких ці показники не прийшли до норми через 4 тижні лікування.

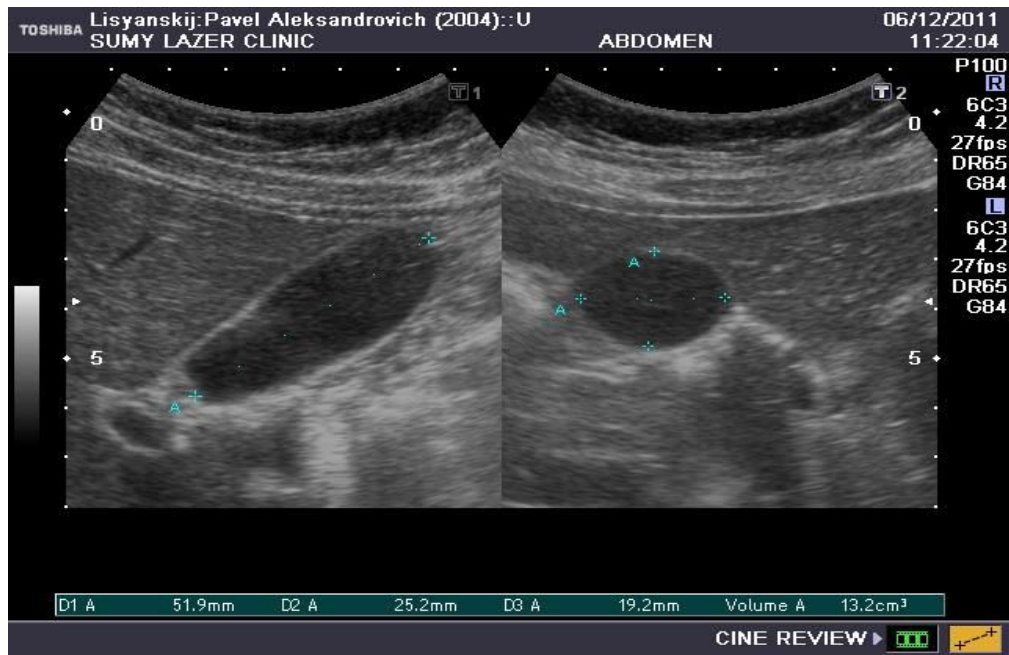
3.3. Розповсюдженість гепатобіліарної дисфункції у хворих на гіпотиреоз.

За отриманими результатами, 138 пацієнтів з 180 хворих на момент верифікації діагнозу гіпотиреоз мали ГБД, що становить 76,7% від всіх досліджених. Серед 138 пацієнтів з патологією ГБС у 62 було виявлено ураження печінки по типу стеатогепатозу, що склало 44, 94%. Для цієї патології при сонографічному дослідженні характерно збільшення лінійних розмірів печінки, підвищення ехогенності паренхіми, зниження звукопровідності, збіднення судинного малюнку, структура паренхіми печінки однорідна, нижній край печінки закруглений. УЗ- ознаки стеатогепатозу представлені на малюнку 3.3.1.



Мал. 3.3.1. Сонограма пацієнта з ознаками стеатогепатозу.

Дискінезія жовчовивідних протоків за гіпотонічними типом була виявлена у 38 пацієнтів, що склало 27,53% від загальної кількості хворих з патологією ГБС. Для виявлення ДЖВП ми проводили УЗД жовчного міхура з вимірюванням його об'єму до і після жовчогінного сніданку. Об'єм ЖМ до жовчогінного сніданку пацієнта. Результати представлені на малюнку 3.3.2.



Мал. 3.3.2. Первинна ехограма жовчного міхура пацієнта з ДЖВП за гіпотонічно-гіпокінетичним типом. Об'єм жовчного міхура до жовчогінного сніданку дорівнює 13,2 см³, в порожнині візуалізується невелика кількість жовчі.



Мал. 3.3.3. Динамічна ехограма жовчного міхура пацієнта з ДЖВП за гіпотонічно-гіпокінетичним типом через 40 хвилин після жовчогінного сніданку. Об'єм жовчного міхура після жовчогінного сніданку 11,4 см³.

Через 40 хвилин після жовчогінного сніданку об'єм жовчного міхура склав $11,4 \text{ см}^3$. За формулою $EF (\%) = (1 - RV/FV) \times 100$, де: FV – вихідний об'єм міхура, RV – залишковий об'єм, ми розрахували фракцію викиду, що склала 14%. Результати представлені на малюнку 3.3.3.

Хронічний холецистит був виявлений у 27 пацієнтів, що склало 19,56%. На сонограмі ми бачимо потовщення стінки жовчного міхура більше ніж 4 мм, тришаровість стінки, нечіткість контурів, сладж в порожнині міхура. Результати представлені на малюнку 3.3.4.

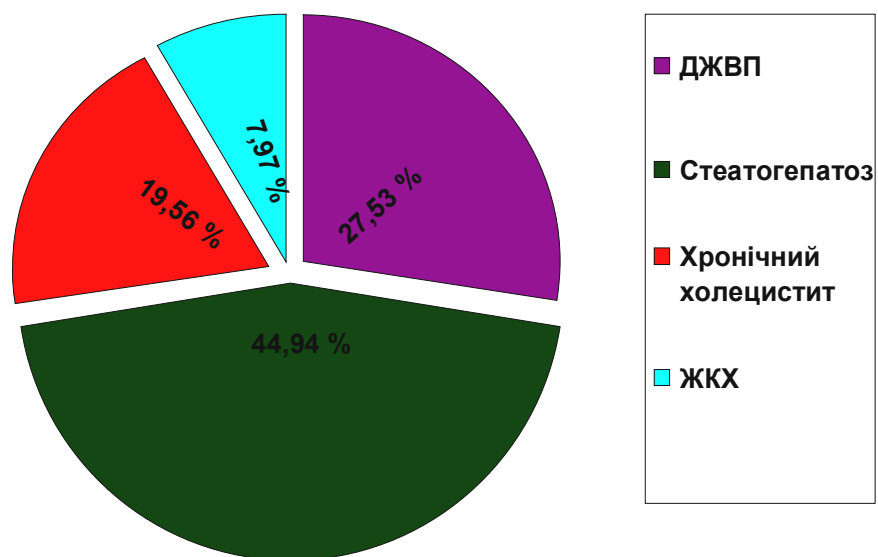


Мал. 3.3.4. Сонографія жовчного міхура пацієнта з хронічним некалькульозним холециститом. Відмічено товщину стінки ЖМ 4,7 мм, близько $\frac{1}{2}$ порожнини займає сладж жовчі.

Серед пацієнтів з ГБД було виявлено 11 хворих з жовчокам'яною хворобою, що склало 7,97%. На сонограмі пацієнта Карабан В.С. в порожнині жовчного міхура візуалізується конкремент розміром 23 мм з чіткою акустичною тінню, потовщена ущільнена стінка. Результати представлені на малюнку 3.3.5.



Мал. 3.3.5. Сонографія жовчного міхура пацієнта з хронічним калькульозним холециститом.



Мал. 3.3.6. Розподіл пацієнтів з гепатобіліарною дисфункцією.

Таким чином, нами було встановлено, що 76,7% обстежених хворих з перше виявленим діагнозом гіпотиреоз мають патологію гепатобіліарної системи. Подальший аналіз показав, що ці 138 пацієнтів мали наступні види порушень ГБС (мал. 3.3.6.):

- ураження печінки по типу стеатогепатозу (n = 62), що склало 44,94%;
- ДЖВП за гіпотонічним типом (n = 38), що склало 27,53%;
- хронічний некалькульозний холецистит (n = 27), що склало 19,56%;
- хронічний калькульозний холецистит (n = 11), що склало 7,97%.

Отримані дані дозволяють розглядати ГБД як клінічний прояв гіпотиреозу, що потребує активної терапії одразу ж з моменту постановки діагнозу гіпотиреоз.

ВИСНОВКИ

1. При обстеженні пацієнтів з вперше виявленим діагнозом гіпотиреоз у 76,7% виявлено патологію гепатобіліарної системи, порівняно з поширеністю гепатобіліарної патології в популяції що складає 35,2%.
2. При контролі тиреоїдного статусу у пацієнтів з ГБД через 4 тижні ЗГТ препаратами L-тироксину компенсація не була досягнута. Через 6 тижнів спостерігалась субкомпенсація, на відміну від пацієнтів без ГБД, у яких субкомпенсація була досягнута через 2 тижні ЗГТ, компенсація була досягнута через 4 тижні.
3. Нормалізація біохімічних показників у хворих з ГБД настає довше та пізніше, ніж у пацієнтів без неї.
4. У пацієнтів, до схеми терапії яких було включено ВЛОК, терміни досягнення гормональної компенсації та рівень нормалізації біохімічних показників не відрізняються від пацієнтів 1-ої групи, які не мали ГБД.
5. Таким чином, можна розглядати ГБД як клінічний прояв гіпотиреозу, що потребує активної терапії одночасно з призначенням ЗГТ.
6. Використання ВЛОК в комплексній схемі лікування дозволяє значно скоротити терміни досягнення клініко-лабораторної компенсації гіпотиреозу та нормалізації функціонування ГБС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азізов Г.А. Досвід широкого використання лазерного випромінювання в міській поліклініці // Лазерна медицина. — 2003. — Т.7, вип.2. — С.35—36
2. Аметов А. С., Граповська - Цветкова А. М. Гіпотиреоз // Клініч. фармакологія і терапія. 2007. - Т.6, №1. - С.24-28.
3. Арсланбекова А. Ч. Стан мікроциркуляції у хворих із захворюваннями щитоподібної залози та їх корекція. Автореферат, Махачкала, 2008 р.
4. Ахмедов В.А. Панкреато-холедохо-міхурний рефлюкс при хронічному безкам'яному холециститі (Механізм розвитку, критерії діагностики, лікування): Автореф. дис. канд. мед. наук. Омськ, 2004.-21 с.
5. Бабак О.Я. Синдром холестазу: що потрібно знати кожному лікарю. // Український терапевтичний журнал. 2005. - №3. - С. 4 — 22.
6. Балаболкін М. М, Клебанова О. М, Кремінська В. М. Фундаментальна і клінічна тиреоїдологія. М.: Медицина, 2007.
7. Белоусов, А. С. Діагностика, диференціальна діагностика та лікування органів травлення / А. С. Белоусов, В. Д. Водолагин, В. П. Жаков М.: Медицина, 2002. – 424 с .
8. Богомолів П. О., Шутьпекова Ю. О. Стеатоз печінки і неалкогольний стеатогепатит. У кн.: Івашкин Ст Т., Хвороби печінки і желчних шляхів. 2-е изд. М: М-Вести; 2005. 205—216.
9. Браверман Л. І. Хвороби щитоподібної залози. Видавництво Медицина, 2002г, 432 с.
10. Буєверов А .О. Лікарські ураження печінки як причина внутрішньопечінкового холестазу. // Клінічні перспективи гастроентерології, гепатології. — 2005. №6. — С. 2 - 6.
11. Будневський А .В., Буралчук В. Т., Грекова Т. І. і ін. Тиреоїдні гормони і профілактика ОРВІ // Вестн. СПб. Гос. Мед. Акад. ім. І. І. Мечникова. - 2005.-№1(6).-С. 27-29.

12. Гейніц А. В., Москвін С. В., Азізов Г. А. Внутрішньовенне лазерне опромінення крові. – Тверь, ТОВ «Видавництво «Тріада», 2006. – 250 с.
13. Герок В. В., Блюм Е. Х. Захворювання печінки і жовчовивідної системи. М., «МЕДпресс–інформ», 2009 р., 199 с.
14. Гіпотиреоз: діагностика, принципи замісної терапії. Свіріденко Н. Ю., Косьянова Н. А, 2005 р.
15. Губергріц Н. Б. Адеметіонін: від фармакології до клінічної ефективності (огляд літератури) // Сучасна гастроентерологія. 2004. -№4 (18).-С. 74-81.
16. Гепатопротектори: від теорії до практики. Губергріц Н. Б., Фадєєнко Г. Д., Лукашевіч Г. М., Фоменко П. Г., Видавництво Лебідь, 2012 р.
17. Гриценко І. І. , Косинська С. В., Залєвський В. І. Хронічні хвороби жовчовивідної системи –проблеми діагностики / // Сучасна гастроентерологія. – 2001. - №3 (5). –С. 37-42.
18. Дейнега В. Г.. Професійні хвороби. К., Вища школа – 2003 р. - 232 с.
19. Дєдов І. І., Мельніченко Г. А., Фадєєв В. В. Ендокринологія (підручник для студентів медичних вузів). — М. Медицина, 2000 р.
20. Дисфункції біліарного тракту у дітей і їх корекція. І. В. Черного, М. Ф. Денісова, Ю. В. Веба. ТУ « Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН Україні», м. Київ
21. Інюшин В. М., Чекуров П. Р. Біостимуляція променем лазера і біоплазма. – Алма-Ата: Казахстан, 2005 р. – 120 с.
22. Зефірова Г. С. Захворювання щитоподібної залози. - М., 2004.
23. Захаров П. І., Москвін С. В. Нізькоінтенсивне імпульсне лазерне випромінювання з довжиною хвилі 0,89 мкм в терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки – порівняльне дослідження режимів БІО і модуляції фіксованою частотою методом «подвійного сліпого контролю» // Досвідчений юбілейний ХХ міжнародний науковоо-практ. конф. «Вживання лазерів в медицині і біології». – Ялта, 2003. – С. 22–24..

24. Кузнєцова О. Л, Широкова О. Н, Івашкин В. Т. Нові дані про молекулярні механізми гепатобіліарного транспорту // Російський журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології. — 2006. №6. -С. 9- 15
25. Кізіменко Н. Н., Федорченко А. В., Зубовський Л. Г. Оцінка функціонального стану жовчного міхура при холециститі // Вістн. рентгенології і радіології. 2008. - №3. - С. 50-53.
26. Лейшнер У. Практичне керівництво по захворюванням жовчних шляхів. // Вид-во "Геотар-Мед". Москва. – 2007 р. - 256 с.
27. Литвяк Е. І. Вплив гастроентерологічних захворювань та стану вегетативної нервової системи на кінетику жовчовивідних шляхів // Хист: Матеріали 78-ої підсумкової наук. конф. студ. та молодих вчених з міжнар. участю. – Чернівці, 2004. – Вип.5. – С.36-37.
28. Личев В. Г. Основи клінічної гастроентерології // — М.: Мед.книга; Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. 186 с.
29. Льовченко І. А., Фадєєв В. В. Субклінічний гіпотиреоз // Пробл. ендокрінол. 2002. - Т. 48 № 2. - С. 13 - 22.
30. Майорова О. М. Взаємозв'язок аномалій жовчного міхура і жовчовивідних шляхів з клінічною картиною холецистити // Російський журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології. — 2002 р.-№5.-С. 103
31. Макара Р. Д., Сандурська М. В. Гіпотиреоз: концептуальні аспекти крізь призму часу. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Міжнародний ендокринологічний журнал, 1(19) 2009
32. Макаров В. К., Хомеріки С. Г. Ліпіди сироватки крові як біохімічні прояви алкогольного, вірусного і поєданого вірусно-алкогольного ураження печінки // Клінічна лабораторна діагностика. 2007. - №5. - С. 17 - 19.
33. Мараховський, Ю.Х. Жовчнокам'яна хвороба: на шляху до діагностики ранніх стадій патологічного процесу в жовчному міхурі / Ю.Х.

- Мараховський // Зростав. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології. 1994. - № 4— С. 23 -25.
34. Мінушкін О.Н. Дисфункціональні розлади біліарного тракту. Патофізіологія, діагностика та лікувальні методи. Москва. – 2006 р. -23 с.
35. М. Карнейро де Мура. Неалкогольний стеатогепатит. // Клінічні перспективи гастроентерології, гепатології. 2001 р., N 3, с.12–15
36. Москвін С. В. Фізичні основи лазерної терапії // Нізкоінтенсивная лазерна терапія. – М.: ТОО «Фірма «Техніка», 2000. – С. 19–57. Москвін С. В. Ефективність лазерної терапії. – М.: НПЛЦ «Техніка», 2003. – 256 с.
37. Москвін С. В. Можливі дороги підвищення ефективності лазерної терапії з позицій сучасних уявлень про фізіологічні механізми дії нізкоінтенсивного лазерного випромінювання // Досвідчений. IV межд. конгр. «Доказова медицина — основа сучасної охорони здоров'я». — Хабаровськ: Видавництво центр ІПКСЗ, 2005. — С.181-182
38. Москвін С. В., Буйлін В. А. Основи лазерної терапії. — Тверь, ТОВ «Видавництво «Тріада», 2006. — 256 с.
39. Москвін С. В. Принципи побудови і апаратурна реалізація оптико-електронних пристроїв на основі імпульсних напівпровідникових лазерів для медико-біологічних вживань: Автореф. дис. канд. техн. наук. — М., 2003. — 19 с.
40. Недогада В. В., Скворцова З. С., Скворцов В. В., Ємельянов Д. Н., Мязін Р. Г. Ефективність різних видів лазеротерапії у хворих хронічними гепатитами і циррозами печінки. Журнал « Лазерна медицина», Волгоградська медична академія, 2007 р.
41. Помилки в гастроентерології: Монографія, Ткаченко Е. І., Лісовський В. А. 397 стор., НЕВСЬКИЙ ДІАЛЕКТ, 2002 р., 397 с.
42. Подимова С. Д. Внутрішньопечінковий холестаза: патогенез і лікування адеметіоніном // Клінічна фармакологія і терапія. 2006. - №15 (2).- С. 67

43. Полуніна Т. Е. Патологія шлунково-кишкового тракту при цукровому діабеті // Ефективна фармакотерапія. Гастроентерологія. 2011. №5. С. 36–42.
44. Петуніна Н. А. Гіпотиреоз. Московська медична академія ім. І. М. Сеченова. Опубліковано в журналі: «CONSILIUM MEDICUM» №9, Том 10, 2010г. С. 49-53
45. Свіріденко Н. Ю., Косьянова Н. А. Гіпотиреоз: діагностика, принципи замісної терапії. 2005 р.
46. Свіріденко Н. Ю., Косьянова Н. А. Субклінічний гіпотиреоз. Колоквіум, Ендокринологія, 2006 р.
47. Свінцицький А. С., Соловйова Г. А., Кваченюк К. Л., Долгая Н. Є. Неалкогольний стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології. // Сучасна гастроентерологія. – 2008 р. – №4 (42). – С. 38–43.
48. Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Скворцова Е. М. Вживання низькоенергетичного лазерного випромінювання при захворюваннях печінки. Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб ВолГМУ, 2004 р
49. Степанов Ю. М., Філіппова А. Ю. Клінічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту залежно від супутніх захворювань // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №3 (29). – С. 4–7
50. Фадєєв В. В., Мельніченко Г. А. До обговорення класифікації захворювань щитоподібної залози // Клін. тиреоїдол. 2003. - Т. 1 № 4. -С. 50 - 54.
51. Фадєєв В. В. Сучасні концепції діагностики і лікування гіпотиреозу у дорослих // Пробл. ендокрінол. 2004. - Т. 50 № 2. - С. 47 -53.
52. Фадєєв В. В. Сучасні концепції діагностики та лікування гіпотиреозу у дорослих. Кафедра ендокринології ММА ім. І. М. Сеченова, 2007
53. Фадєєв В. В., Мельніченко Г. А.. Гіпотиреоз, керівництво для лікарів. - М., 2007.

54. Хавкин, А. І. Лікування біліарних дисфункцій у дітей / А. І. Хавкин, Р. Ст Волинец, Н. С. Жіхарева, Е. К. Осипова // Русявий. мед. журн. 2002. - Т. 10. Спец. ном № 18. - С. 839-841.
55. Хвороби щитоподібної залози - Під ред. Л. І. Браверманна - М., Медицина, 2007 р.
56. Хворобі печінки і жовчовідних шляхів. Під ред. В. Т. Івашкіна. М.: Медицина, 2005 р.
57. Холестаз: питання патогенезу, діагностики та лікування // Cons.med. – 2007 р. - №7. - С.18-23.
58. Хухліна О. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз // Український медичний часопис. – 2006. – №1 (51, I–II). – С. 89–95.
59. Циммерман Я. С., Кунстман Т. Р., Телянер І. І. Високочастотна терапія і можливості її вживання в гастроентерології (огляд). Перм. мед. журн. 2005. - № 1 - 2. - С. 62-68.
60. Циммерман Я. С. Актуальні проблеми гастроентерології в нашій країні. // Клінічна медицина. 2003. - №4. - С. 4-11.
61. Чухраєва О.Н. Оцінка кровотоку в щитоподібній залозі при її дифузних захворюваннях по даним ультразвукової доплерографії. Автореферат , Хабаровськ, 2007 р.
62. Широкова О. М. Холестаз: питання патогенезу, діагностики і лікування. // Consilium Medicum. 2007. - №7. - С. 18 -23.
63. Широкова О. М. « Холестаз при хронічних дифузних захворюваннях печінки: патогенез, диференціальний діагноз, прогностичне значення, лікувальна тактика ». Дисертація. Москва, 2009 р.
64. Шерлок Ш., Дулі Дж. Захворювання печінки і жовчних шляхів М.: Геотар Медицина, 2004. - 864 с.
65. Щербиніна М. Б., Вагін С. В., Литвяк Е. І. Варіанти розладів біліарної моторики в разі поєднання з іншими хворобами травної системи та їхній

- взаємозв'язок із функціональним станом вегетативної нервової системи // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №6. – С.38-45.
66. Яковенко Е. П., Григор'єв П. Я., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. Внутрішньопечінковий холестаза — від патогенезу до лікування. // Практикуючий лікар.- 2008. №13. - С. 20-23.
67. Adams L.A., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Postgrad. Med. J. – 2006. – №82.
68. Adams L.A., Lymp J.F., St. Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // Gastroenterology. – 2005; 129, (1) 113-21.
69. Altuntas Y., Ozturk B., Erdem L. et al. Phenytoin-induced toxic cholestatic hepatitis in a patient with skin lesions: case report. // South. Med. J. — 2003. - Vol. 96.-P. 201-203.
70. Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. — 2009. — 51. — 371.
71. Biondi B., Klein I. Cardiovascular abnormalities in subclinical and overt hypothyroidism// The Thyroid and cardiovascular risk. Stuttgart; New York, 2005. 30–35.
72. Bergasa N.V., Mc Gee M., Ginsburg I.H., Engler D. Gabapentin in patients with pruritus of cholestasis: A double blind, randomized, placebo — controlled trial // Hepatology. - 2006. - Vol. 44. - P. 1317 - 1323.
73. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis: definition and pathology // Sem. Liv. Dis. – 2006; 21: 3-16.
74. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M., Neuschwander-Tetri B.A., Bacon B.R. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // Am. J. Gastroenterol. – 2006; 94: 2467-74.
75. Caldwell S.H., Oelsner D.H., Iezzoni J.C. et al. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease // Hepatology. — 2004. — 29. — 664.

76. Carantoni M., Vigna G. B., Stucci N. et al. Low levels of HDL cholesterol in hypothyroid patients with cardiovascular diseases // *Minerva Endocrinol.* - 2007. -Vol.22. -p. 91-97.
77. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — V. 160. — P. 526—534.
78. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? // *Gastroenterology.* – 2008; 114 (4) 842-5.
79. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best. Pract. // Res. Clin. Gastroenterol.* – 2009; 16, (5) 663-78.
80. Diekman T., Lansberg P. J., Kastelein J. J. et al. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. // *Arch. Intern. Med.* -2005. -Vol.155. -p.1490- 1495.
81. Diehl A. M. et al. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. *Am. J. Physiol.* 2006; 282: 1-5
82. DeGroot LJ. "Decision Tree" Analysis of Common Thyroid Problems", *Thyroid International*, 1-2004.
83. Elferink R. Oude. Cholestasis. // *Gut.* 2003. - Vol. 52 (Suppl.II). - P. 42 -48
84. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. // *J Hepatol.* 2007. - Vol. 26 (Suppl. 1). - P. 1-4.
85. Fatourechchi V. // *Lancet.* — 2001. — V. 358, N 9285. — P. 856—857.
86. Fernandes S.S., Carvalho J.R., Pinho R.T., Leite S., Pinto J., Afonso M., Tente D., Nogueira R., Fraga J.C. Nonalcoholic steatohepatitis features in autoimmune liver diseases // *Gut.* — 2007. Vol. 56 (Suppl.III). - A.271.
87. Fromenty B., Berson A., Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondria! dysfunction and lipid peroxidation. *J. Hepatol.* 2007; 26 (suppl. 1): 13-22.
88. Geoffrey C. Farrell, Claire Z. Larter. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis // *Hepatology.* – 2006. – №43. – 99–112.

89. Glinoeer D., Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. // *Thyroid*. 2007. Vol. 10. p. 871 – 887
90. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 87. — P. 489—499
91. Metcalf R. A., Weetman A. P. // *Clin. Endocrinol.* - 2004. - V.40. - P.67-72.
92. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk indicator for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam Study//*Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 132. p. 270–278.
93. Houwen R.HJ. Diagnosis and therapy of low GTT cholestasis // *Czech, and Slovak. Gastroenterol, and Hepatol.* 2006. - Vol. 60 (Suppl. 1). - P. 74 - 75.
94. Kim C.H., Younossi Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease: A manifestation of the metabolic syndrome // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* – 2008. – №75. – 721–728
95. Klein K, Jüngst C, Mwinyi J, Stieger B, Krempler F, Patsch W, Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA The human organic anion transporter genes OAT5 and OAT7 are transactivated by hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF-1 α) *Mol Pharmacol.* 2010 Dec;78(6):1079-87
96. Kuntz E, Kuntz H-D. *Hepatology. Principles and practice.* 2nd ed., Springer Medizin Verlag, 2006
97. Langer P. The Thyroid Gland. *Clinical and Experimental.* 2006; 1: 7–17.
98. Larsen PR. Ontogenesis of thyroid function, thyroid hormone and brain development, diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism. In: DeGroot LJ, Larsen PR, Henneman G, eds. *The Thyroid and Its Diseases.* 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2006;541-67.
99. Merg A.R., Kalinowski S.E., Hinkhouse M.M. et al. Mechanismus of impaired gallbladder contractile response in chronic acalculous cholecystitis // *J. Gastrointest. Surg.* 2002. - Vol.6, №3. - P. 432-437.

100. Poynter M.T., Saba A.K., Evans R.A. et al. Chronic acalculous biliary disease: cholecystokinin cholescintigraphy is useful in formulating treatment strategy and predicting success after cholecystectomy // *Am Surg.* -2002. Vol. 68, №4, - P. 382-384.
101. Reitter D., Aaning H. L. Chronic acalculous cholecystitis: reproduction of pain with cholecystokinin and relief of symptoms with cholecystectomy // *S.D.J.Med.* 2004. - Vol. 52, № 6. - P. 197-200.
102. Stefan N., Kantartzis K., Haring H.–U. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver // *Endocr. Rev.* – 2008. – №29. – P. 939–960.
103. Toft A. Thyroid hormone treatment, how and when? // *Thyroid international.* 2005. №4. p. 16–18.
104. Ursa R. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2002; 359: 355-356.
105. Volzke H, Robinson DM, Spielhagen T, Nauck M, Obst A, Ewert R, Wolff B, Wallaschofski H, Felix SB, Dorr M: Are serum thyrotropin levels within the reference range associated with endothelial function? *Eur Heart J* 2009, 30(2):217-224
106. Wang H H, Lammert F, Schmitz A, Wang DQ Transgenic overexpression of Abcb11 enhances biliary bile salt outputs, but does not affect cholesterol cholelithogenesis in mice *Eur J Clin Invest.* 2010 Jun;40(6):541-51
107. Weinberg AD, Brennan MD, Gorman CA, et al. Outcome of anesthesia and surgery in hypothyroid patients. *Arch Intern Med* 2003;143:893-7.