

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК: 616.366-003.7-039.71+616.441-008.64-053-055](043.3)

Зудіна Тетяна Олександрівна

***Первинна профілактика жовчнокам'яної хвороби у
пацієнтів із гіпофункцією щитоподібної залози***

14.01.38 – загальна практика-сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник: кандидат медичних наук,
доцент кафедри сімейної
та соціальної медицини

Мелеховець Оксана Костянтинівна

Суми 2016

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1. Сучасні погляди на холелітіаз: епідеміологія, етіопатогенез.....	8
1.2. Роль гормонів щитоподібної залози у регуляції функції гепатобіліарної системи.....	17
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	26
2.1. Досліджувані групи.....	26
2.2. Методи дослідження.....	26
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	30
3.1. Аналіз сезонної динаміки звернень, гендерної та вікової структури пацієнтів, хворих на ЖКХ.....	30
3.2. Особливості перебігу патології жовчовивідних шляхів на тлі зниженої функції щитоподібної залози.....	32
3.3. Дисліпідемія при гіпофункції щитоподібної залози.....	42
РОЗДІЛ 4 УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	47
ВИСНОВКИ.....	51
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АІТ – аутоімунний тиреоїдит
АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ - аспартатамінотрансфераза
АТПО – антитіла до тиреоїдної пероксидази
ГБД – гепатобіліарна дисфункція
ГБС – гепатобіліарна система
ГГТП – γ -глутамілтрансфераза
ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ДЖВШ – дискінезія жовчовивідних шляхів
ЖКХ - жовчнокам'яна хвороба
ЖМ – жовчний міхур
ЗХС – загальний холестерин
ІХС – ішемічна хвороба серця
ЛФ – лужна фосфатаза
ОЧП – органи черевної порожнини
СГТ – субклінічний гіпотиреоз
СЗРБ-2 - стерол-зв'язуючий регуляторний білок-2
СКХ – сечокам'яна хвороба
СО – сфінктер Одді
ССС – серцево-судинна система
ТГ – тригліцериди
ТТГ – тиреотропний гормон
Т_{4в} – вільний тироксин
Т_{3в} – вільний трийодтиронін
УЗД – ультразвукова діагностика
ХЕТБ - холестерин-ефірний транспортний білок
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЩЗ – щитоподібна залоза

ЕФ – фракція викиду

FV – вихідний об'єм жовчного міхура

RV – залишковий об'єм жовчного міхура

ВСТУП

Актуальність теми

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) займає третє місце серед найбільш розповсюджених хвороб (після серцево-судинних захворювань и цукрового діабету), а у гастроентерологічній патології вона зустрічається частіше ніж виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки. Від цього захворювання страждає більш ніж 20 млн. працездатного населення у Північній Америці і Європі [33]. Встановлено, що захворюваність ЖКХ подвоюється кожне наступне десятиліття [62]. За даними центру медичної статистики МОЗ України, захворюваність на ЖКХ в країні стрімко зростає; приріст за останні 10 років у дорослих склав 97,5%, що відображає світову тенденцію до подвоювання кількості хворих кожне десятиліття; у дітей частота ЖКХ зросла в 10 разів [15]. В останній час значення соціальної проблеми набуває збільшення кількості пацієнтів молодого віку, у котрих діагностують ЖКХ. До 60-х років ХХ ст.. ЖКХ у пацієнтів у віці до 30 років виявляли дуже рідко, але вже у 80-х рр.. заговорили про збільшення показника на 16,4 - 20% [11]. Данні світової статистики свідчать про омолодження ЖКХ [62].

Тяжкість перебігу, можливість розвитку серйозних ускладнень, виключення пацієнтів із активної трудової діяльності дають підстави розцінювати ЖКХ як проблему не лише медичну, а й соціальну.

Згідно із сучасними уявленнями про патогенез, ЖКХ можна вважати системним захворюванням. Серед причин розвитку, поряд з інфекцією, велику роль відіграє порушення обміну холестерину і кальцію, а також фактори, що призводять до розвитку дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВШ). Враховуючи переважання серед хворих осіб жіночої статі, а також зв'язок ЖКХ з вагітністю, ожирінням, гінекологічними захворюваннями, що супроводжуються підвищенням рівня холестерину і кальцію в крові, можливим є припущення, що у патогенезі ЖКХ велике значення має діяльність залоз внутрішньої секреції, зокрема щитоподібної залози (ЩЗ).

ЩЗ відіграє ведучу роль в ендокринній системі. Захворювання ЩЗ також є актуальною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства. За даними ВООЗ, патологією ЩЗ страждають більше ніж 200 млн. людей. За останні 5 років абсолютний приріст кількості діагностованих захворювань в економічно розвинених країнах склав 58,1% серед жінок і 16,7% серед чоловіків [38]. За даними Міністерства охорони здоров'я України, за останні 5 років кількість хворих з дисфункцією ЩЗ збільшилась в нашій країні в 5 разів. На диспансерному нагляді знаходяться 3,5 млн. чоловік, 70% населення страждають дефіцитом йоду. Частка хворих на гіпотиреоз серед всієї патології ЩЗ складає 7,9% [7].

При аналізі клінічного матеріалу було відмічено, що ЖКХ доволі часто поєднана із гіпофункцією ЩЗ.

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

Робота виконана відповідно тематики науково-дослідної роботи кафедри сімейної та соціальної медицини Сумського державного університету «Наукове обґрунтування покращення якості медичної допомоги та стану здоров'я населення» (№ державної реєстрації 0110U007572).

Мета роботи

Шляхом вивчення впливу дефіциту гормонів ЩЗ на функціонування гепатобіліарної системи (ГБС) і ліпідний обмін, покращити первинну профілактику ЖКХ у хворих на гіпотиреоз.

Задачі дослідження

1. Встановити особливості сезонної динаміки звернень, гендерної та вікової структури пацієнтів, хворих на ЖКХ.

2. Виявити частоту виникнення і характер гепатобіліарної патології у пацієнтів із гіпотиреозом.
3. Визначення особливостей ліпідного обміну в залежності від функціонального стану ЩЗ.

Об'єкт дослідження: хворі із встановленим діагнозом гіпотиреоз.

Предмет дослідження: функціональний стан гепатобіліарної системи та ліпідний обмін у хворих на гіпотиреоз.

Методи дослідження

1. Клініко-анамнестичний (з'ясування скарг пацієнтів на момент огляду, збір анамнезу життя і захворювання шляхом опитування).
2. Лабораторні (біохімічне дослідження крові печінкові проби: загальний білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ; ліпидограма: ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ; гормональний статус ЩЗ: ТТГ, Т_{3в}, Т_{4в}).
3. Інструментальні (УЗД ЩЗ, УЗД ОЧП, оцінка функції жовчного міхура з використанням жовчогінного сніданку).
4. Аналітично-статистичні методи (абсолютні та відносні величини, середні арифметичні з помилкою середньої ($M \pm m$), коефіцієнт кореляції Спірмена).

Практичне значення отриманих результатів:

У результаті проведених досліджень виявлено клінічні, епідеміологічні та патогенетичні особливості перебігу патології жовчовивідних шляхів на тлі зниженої функції ЩЗ. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між досліджуваними процесами. Розроблено рекомендації щодо діагностики ЖКХ на ранніх стадіях.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні погляди на холелітіаз: епідеміологія, етіопатогенез.

ЖКХ – захворювання гепатобіліарної системи, зумовлене порушенням обміну холестерину і/або білірубину, характеризується утворенням каменів у жовчному міхурі і/або у жовчних протоках і може призвести до небезпечних ускладнень.

Дослідження багатьох вчених довели, що холелітіаз є світовою проблемою і залишається однією з найбільш розповсюджених хвороб, що призводить до хірургічного втручання та завдає шкоди системі охорони здоров'я [69, 83]. У світі щорічно виконують більше 2,5 млн. операцій з приводу ЖКХ. В США, за даними статистики, частота холецистектомій збільшилась з 600 тис. до 1,5 млн. за рік, в Україні – близько 100 тис., що в цілому займає друге місце серед усіх операцій, які проводяться населенню і поступається лише кількості апендектомій [66]. Проте, холецистектомії не вирішують проблеми ЖКХ.

За останні роки в Україні також спостерігаються певні зміни статистики захворювань органів травлення. Так, якщо у 2006-2007 рр. переважали гастрит і дуоденіт, у 2008 р. - вже хвороби біліарного тракту [42,43].

Поширеність ЖКХ в Україні становить більше 12%, у Західній Європі розповсюдженість коливається від 5,9% до 21,9% (найвищі показники в Норвегії, Швеції, Німеччині, найнижчі - в Італії) [6, 10].

Відомо, що захворюваність ЖКХ збільшується з віком та залежить від статі. Співвідношення частоти захворюваності чоловіків та жінок в Західній Європі та Америці складає 1:2,6, в Україні жінки хворіють в 3-5 разів частіше чоловіків, що пов'язано з підвищеною літогенністю жовчі у жінок [58].

Соціальний аспект біліарних недуг підкреслюють також дані статистики про значне загальне “омолодження”, зростання патології серед дітей [41]. Порушення моторно-евакуаторної функції жовчного міхура діагностують у 70–90 % дітей із захворюваннями органів травлення [15, 21, 26, 12]. У більш дорослому віці ці діти звертаються до спеціалістів вже з органічними порушеннями жовчного міхура [39]. Отже, функціональні захворювання травної системи, що виникли в дитячому віці, призводять до розвитку органічної патології у дорослих [17, 22, 44]. Саме тому, ця проблема має велике медико-соціальне значення саме в осіб молодого віку і потребує цілеспрямованого розвитку наукових досліджень, присвячених профілактиці, ранньому виявленню та лікуванню патології на стадії функціональних порушень.

Серед причин омолодження ЖКХ багато авторів виділяють підвищення діагностичних можливостей, зміну способу життя і харчування серед молоді, а також широке використання препаратів, що підвищують ризик розвитку ЖКХ (антибіотики, стероїдні гормони тощо) (Yoo E.H., 2009; Sachdeva S., 2011; Fretzayas A., 2011; Reshetnyak V.I., 2012; Svensson J., 2012; Tazuma S., 2013). Проте значення дефіциту гормонів ЩЗ у розвитку ЖКХ є не до кінця вивченою проблемою.

Етіологію ЖКХ не можна вважати до кінця вивченою. Виникненню ЖКХ сприяють численні фактори, що знаходяться у тісному взаємозв'язку. Каміні жовчного міхура (ЖМ) – кристалічні утворення, що виникають у результаті злиття нормальних чи аномальних компонентів жовчі. Прийнято розрізняти три основних типи каменів: холестеринові, коричневі і чорні пігментні. Склад змішаних і холестеринових каменів більш ніж на 70% складається із моногідрату холестерину і домішків солей кальцію, жовчних кислот і пігментів, протеїнів, жирних кислот і фосфоліпідів. Пігментні камені здебільшого містять білірубінат кальцію, холестерин (ХС) і слиз. На сьогоднішній час фактори ризику розвитку ЖКХ є добре відомими [3,5,13,14,52,66]:

- спадкові особливості обміну ліпідів (зокрема інтенсифікація синтезу холестерину з виділенням літогенної жовчі);
- захворювання обміну (подагра, ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз);
- порушення гормонального (гіпотиреоз, вагітність) та нейрогенного характеру з погіршенням випорожнення жовчного міхура;
- зменшення всмоктування жовчних кислот у термінальному відділі тонкої кишки (термінальний ілеїт, резекція);
- закид панкреатичного соку та запальний процес жовчовивідних шляхів;
- нераціональне та незбалансоване харчування (висококалорійна їжа багата жирами, недостатнє вживання овочів, фруктів та ін.);
- застій жовчі внаслідок тривалого голодування, нерегулярного чи рідкого прийому їжі;
- малорухомий спосіб життя, закрепи;
- панкреатит, ваготомія;
- хронічна гемолітична анемія;
- цироз печінки;
- прийом контрацептивних препаратів, естрогенів;
- алкоголізм.

Можна виділити три основних чинника, що впливають на процес біліарного літогенезу: перенасичення жовчі холестерином, пригнічення скоротливої функції жовчного міхура, дисбаланс між активністю пронуклеарних (глікопротеїни слизу, імуноглобуліни M і G, амінопептидаза –N, вільний іонізований кальцій, фосфоліпаза C, деякі білки з вираженими гідрофільними властивостями) і антинуклеарних (аполіпопротеїни AI AII, жовчні кислоти, лецитин та ін.) факторів [19]. Вони взаємодіють і у комплексі призводять до розвитку ЖКХ. Так перенасичення жовчі холестерином обов'язкова, але не єдина умова утворення і формування жовчних каменів. Порушення колоїдних властивостей жовчі із підвищеним виробленням слизу із вмістом кристалів холестерину важливий, але не

основний фактор розвитку ЖКХ. Відомо, що у 30% випадків, наприклад, після пологів, дрібні конкременти розчиняються, а біліарний сладж, у тому числі у вигляді замазкоподібної жовчі, самостійно зникає у 70% хворих. Для формування біліарного сладжу необхідною умовою є зниження евакуаторної функції жовчного міхура. При її відновленні, сладж і конкременти видаляються із міхура по жовчних протоках [18].

Деякі автори порушення скоротливої функції ЖМ розглядають як першопричину каменеутворення. Вони вважають, що зменшення об'єму виведеної жовчі призводить до змін в ентерогепатичній циркуляції жовчних кислот і зниження їх надходження до печінки (Pomors E.W., 1973; Lee S.P., 1981).

Серед хворих на ЖКХ гіпокінетична дискінезія жовчного міхура виявлена у 61,1% пацієнтів, нормальна моторно-евакуаторна функція – у 11,1%, гіперкінетична - 27,8% [33]. У 81,6% випадків літогенності жовчі сприяє не лише зміна структури жовчного міхура, а також порушення регуляції жовчовивідних шляхів на нейрогормональному рівні [10]. При цьому ЦЗ відіграє важливу роль в основному обміні людини.

Біліарний тракт являє собою складну систему жовчовиведення, що включає в себе велику сітку дрібних внутрішньопечінкових жовчних протоків, більш крупні позапечінкові протоки, котрі у подальшому і формують правий і лівий печінкові протоки, а надалі зливаються у загальний печінковий проток. ЖМ зі сфінктером Люткенса і міхуровим протоком являють собою надзвичайно важливу анатомічну структуру, котра відіграє ведучу роль у формуванні як функціональної так і органічної патології цього відділу біліарного тракту. У результаті злиття загального печінкового протоку із міхуровим утворюється загальний жовчний проток, котрий закінчується біліарно-панкреатичною ампулою зі сфінктером Одді (СО). У загальному жовчному протоці розташований сфінктер Міріцці. СО складається зі сфінктера загального жовчного протоку (сфінктер Ашоффа),

сфінктера панкреатичного протоку і загального сфінктера ампули (сфінктер Вестфаля).

Секреція жовчі безперервний процес, за добу у людини виділяється від 0,5 до 2 літрів жовчі. Напрямок руху жовчі зумовлений градієнтом тиску між жовчним міхуром, жовчними протоками і дванадцятипалою кишкою, і координованою діяльністю сфінктерів жовчовивідного апарату. При закритому сфінктері Міріцці і відкритих сфінктерах Люткенса і Одді скорочення жовчного міхура призводить до виділення жовчі у дванадцятипалу кишку. Із печінкових протоків і загального жовчного протока жовч у жовчний міхур надходить у момент закриття сфінктера Одді (йому і належить основна роль у створенні градієнта тиску) [51]. СО поза травленням не завжди закритий, і невеликі порції жовчі надходять до дванадцятипалої кишки постійно. Після закінчення фази травлення жовч надходить у жовчний міхур протягом трьох і більше годин.

Сфінктер Одді виконує три основні функції:

- регулює потік жовчі і панкреатичного соку у дванадцятипалу кишку;
- попереджає рефлюкс вмісту дванадцятипалої кишки у загальний жовчний і панкреатичний протоки;
- забезпечує накопичення у ЖМ печінкової жовчі.

Усі ці функції пояснюються здатністю СО регулювати градієнт тиску між системою протоків і дванадцятипалою кишкою.

Скорочення жовчного міхура знаходиться під холінергічним і гуморальним контролем. Регулювання рухової активності біліарної системи здійснюється за допомогою парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи. Вони забезпечують синхронізоване і послідовне скорочення і розслаблення жовчного міхура і сфінктерного апарату [60, 28]. Нервові закінчення, що йдуть до жовчного міхура, беруть свій початок від черевного сплетення і блукаючого нерва. Чутлива інервація ЖМ здійснюється за допомогою нейронів, що знаходяться у вузлових гангліях грудних спінальних вузлів і блукаючого нерва (здатні сприймати

лише розтяжіння). Симпатична, еферентна, інервація мускулатури і судин ЖМ здійснюється завдяки мотонейронам вузлів черевного сплетення, зірчастих вузлів і інтрамуральних гангліїв [67, 85]. Рухові волокна надходять у складі печінкових сплетінь і блукаючих нервів. Щербиніна М.Б. у своєму експерименті продемонструвала, що помірне подразнення блукаючого нерва здатне викликати координовану активність жовчного міхура і сфінктерів, проте як сильне подразнення викликає спастичне скорочення і затримку евакуації жовчі [40]. Подразнення симпатичного нерва спричиняє розслаблення жовчного міхура.

На думку деяких авторів, гуморальні стимули на моторику жовчного міхура чинять більший вплив, ніж нервові [25]. Холецистокінін, що виділився із тонкої кишки, викликає скорочення і спорожнення ЖМ, підсилює секрецію рідини і розведення жовчі. Атропін знижує скоротливу реакцію ЖМ на холецистокінін. З інших гормонів, що впливають на ЖМ, можна назвати мотилін (стимулятор), соматостатин (інгібітор). Існують публікації стосовно впливу тиреоїдних гормонів на біліарну секрецію: при гіпотиреозі відмічається збільшення потоку жовчі в 1,3-1,4 рази [4]. Доведено, що при підвищених рівнях кортизолу, інсуліну, ТТГ у крові збільшується об'єм міхурової жовчі і знижується скоротлива функція жовчного міхура [30, 37].

Розглянемо патогенез утворення жовчних каменів. Поширеність холелітіазу в залежності від хімічного складу жовчних каменів неоднорідна. Холестеринові камені, за даними літератури, складають 80-90% усіх конкрементів. Важливо підкреслити, що у жінок частіше, ніж у чоловіків, зустрічаються холестеринові камені. У літературі це явище пояснюється, насамперед, наявністю в стінці жовчного міхура естрогенових та прогестеронових рецепторів [16]. Утворення холестеринових каменів пов'язують із комплексом наступних чинників: перенасичення жовчі холестерином, осадження моногідрату холестерину у вигляді кристалів, порушення евакуаторної функції жовчного міхура. Перенасичення жовчі

холестерином відбувається у результаті порушення складних біохімічних процесів, головним із яких є підсилення активності гідроксид-метил-глутарил-коензим А-редуктази, що призводить до збільшення синтезу холестерину або зниження активності холестерин-7-альфа-гідроксилази, що призводить до зменшення синтезу жовчних кислот. Порушення роботи цих ферментів призводить до надлишку холестерину (ХС) і недостатності жовчних кислот [70, 74]. ХС є нерозчинним у воді, у нормі знаходиться у жовчі в розчиненому стані у вигляді змішаних водорозчинних міцел, котрі складаються із жовчних кислот і фосфоліпідів. Змішані міцели здатні утримувати ХС у стабільному стані. Такий стан характеризується низьким індексом насичення холестеринем, котрий розраховується із співвідношення ХС, жовчних кислот і фосфоліпідів [76]. При високому індексі насичення ХС, котрий може бути при перенасиченні жовчі ХС, або при зниженні концентрації жовчних кислот, весь ХС не може транспортуватися у вигляді змішаних міцел. Його надлишок переноситься у фосфоліпідних бульбашках, котрі є нестабільними і така жовч є літогенною. При цьому утворюються великі багатошарові бульбашки, котрі утворюють основу для формування біліарного сладжу [8, 92, 79]. При збереженні умов, котрі підтримують процеси літогенезу, з часом, формуються жовчні камені (схеми 1, 9).

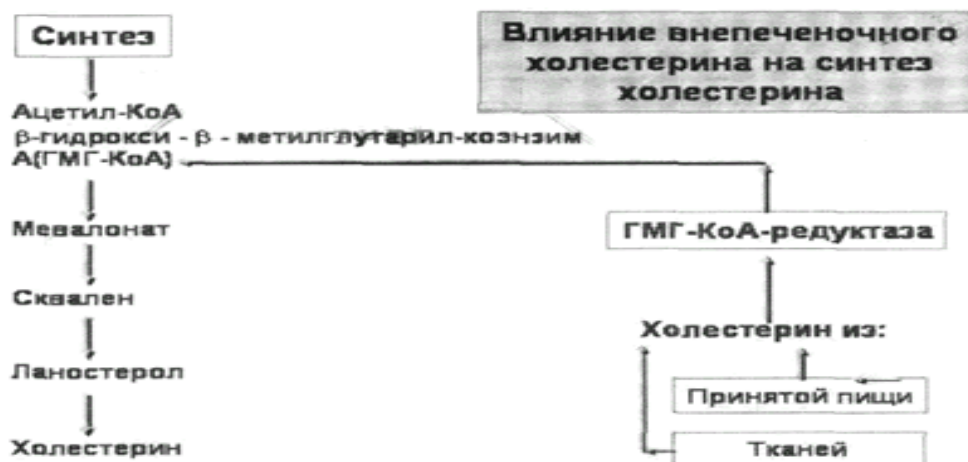


Схема 1. Вплив позапечінкового холестерину на синтез холестерину (У. Лейшнер, 1999, с. 15)



Схема 9. Вплив перенасичення жовчі холестерином на функціональний стан жовчного міхура

Примітка: ХС – холестерин, СФЖМ – скоротлива функція жовчного міхура, ЕГЦ – ентерогапатична циркуляція.

Сладж – жовчна «замазка», яка складається із суміші муцину, кристалів ХС і білірубінату кальцію, котра розглядалась в якості безпечного утворення, пов'язаного з порушенням спорожнення жовчного міхура. Тривалий час сладж розглядався в якості початкової стадії розвитку ЖКХ. Однак при детальному вивченні з'ясувалось, що ця думка є помилковою. Лише у 30% обстежених із сладжу надалі можливий розвиток жовчних каменів. У 60% жінок після пологів виявляли сладж, при цьому у 20% з них сладж зберігається і лише у 20% цих жінок утворюються камені. У решти пацієнток сладж зникав, без подальшого утворення каменів у жовчному міхурі чи протоках. Для виникнення сладжу і подальшого його існування і/або утворення каменів жовчного міхура необхідним є вплив інших, постійно діючих патологічних факторів [35, 27].

Важливим етапом утворення каменів у перенасиченій холестерином жовчі є нуклеація – конденсаційний і агрегаційний процес, при якому у жовчі утворюються кристали моногідрату холестерину. У даній жовчі підвищена концентрація білка. До білків, що прискорюють осадження (пронуклеаторам) відносять муцин жовчного міхура, кислий α_1 – глікопротеїн, імуноглобулін і фосфоліпаза С. Муцин-глікопротеїновий гель, щільно прилягаючи до слизової жовчного міхура, захоплює мікрочастинки холестерину і везикули,

що склеїлись, пренасичені холестерином, котрі являють собою суспензію рідких кристалів. До факторів, що гальмують осадження (інгібіторам) відносять аполіпопротеїди A1 і A2 і глікопротеїди із молекулярною масою 120 кДа. Своєрідну цементуючу роль у цьому відіграють солі кальцію. Карбонат кальцію і фосфат кальцію можуть також слугувати початковими ядрами для кристалізації холестерину [13].

Порушення функції жовчного міхура. Стінка ЖМ є непроникною для білірубину, холестерину, жовчних кислот. При збереженій функції ЖМ відбувається постійне спорожнення його вмісту, у тому числі, біліарного складу, здатного спровокувати утворення жовчних каменів. У той же час, застій жовчі у жовчному міхурі, при збереженій концентраційній функції, значно збільшує ризик розвитку конкрементів. У зв'язку з цим, зниження скоротливої функції жовчного міхура є одним із ведучих факторів біліарного літогенезу.

Пігментні камені. Пігментними називають камені, що містять менше 30% холестерину. Розрізняють чорні і коричневі камені. Чорні камені складають 20-30% від загального числа жовчних каменів, частіше зустрічаються в літньому віці, і можуть мігрувати в жовчні протоки. Складаються вони переважно з білірубінату кальцію, фосфату кальцію без домішок холестерину. Механізм утворення чорних каменів до кінця не вивчений, при цьому відома роль перенасичення жовчі некон'югованим білірубіном, змін рН, рівня кальцію у жовчі, а також надлишкової продукції глікопротеїну. Утворення чорних пігментних каменів характерно для хронічного гемолізу, наприклад для спадкової сфероцитарної або серповидноклітинної анемії, штучних серцевих клапанів і судинних протезів, всіх форм цирозу печінки, особливо алкогольного. Коричневі пігментні камені складають 10-20% від загального числа каменів, що утворюються у жовчному міхурі. Ці камені містять білірубінат кальцію, полімеризований в меншій мірі, ніж у чорних пігментних каменях, а також пальмітат і стеарат кальцію і холестерин. Їх утворення пов'язане з інфекцією (кишкова паличка,

кlostридії, бактероїди). Під впливом β -глюкуронідази бактерій відбувається декон'югація диглюкороніду білірубіну. У результаті цього осідає нерозчинний, некон'югований білірубін. Коричневі пігментні камені утворюються вище стриктур (при склерозуючому холангіті) або у розширених ділянках жовчних шляхів (при хворобі Каролі) [18, 23, 24, 29, 1, 9].

Підводячи підсумок огляду вітчизняної та зарубіжної літератури, слід зазначити, що етіопатогенез ЖКХ ще до кінця не вивчений. Необхідно подальше вивчення питання про причини каменеутворення і, пов'язаного з цим, широко поширеного камененосійства.

2.2 Роль гормонів щитоподібної залози у регуляції функції гепато-біліарної системи

Згідно сучасним поглядам на патогенез ЖКХ, це захворювання можна вважати системним. У багатьох країнах робилися спроби дослідити зв'язок між захворюваннями ЩЗ і ЖКХ. Ці дослідження виявили, що між патологією ЩЗ, що супроводжується гіпотиреозом, і ЖКХ існує детермінований зв'язок, обумовлений наявністю гіперхолестеринемії, гіперкальціемії і гіпокінезії жовчовивідних шляхів, а також структурними змінами тканини жовчного міхура [5].

Доведено, що велику роль у розвитку ЖКХ відіграє порушення ліпідного обміну із дисліпопротеїдемією і гіперхолестеринемією. Саме тому, підвищення концентрації холестерину у жовчі (а він виводиться із організму в основному цим шляхом), що пов'язане із гіперхолестеринемією, сприяє утворенню холестеринових каменів.

Відомо, що холестерин вперше був відкритий саме у жовчних каменях. У 1769 р. французький хімік Пулетьє де ла Саль виділив із жовчних каменів жироподібну речовину («жировіск»). Через 20 років (1789) французький хімік Антуан Фуркруа виділив холестерин у чистому вигляді. Але назву

холестерину дав Мішель Шевріль (1815), об'єднавши два слова: «холе» - жовч і «стерин» - твердий жир.

Гіперхолестеринемія характерна і для такого ендокринологічного захворювання, як гіпотиреоз. До того часу, як медики отримали можливість досліджувати рівень гормонів ЩЗ, мабуть, єдиним загальноприйнятим лабораторним біохімічним симптомом гіпотиреозу вважали саме гіперхолестеринемію (як і гіпохолестеринемію – при тиреотоксикозі) [36]. Підвищуючи використання кожною клітиною кисню, гормони ЩЗ сприяють окисненню субстратів, у тому числі утилізації ацетил-коензиму А, котрий у іншому випадку може стати сировиною для стероїдогенезу. Дані ретроспективного дослідження Diekman T. et al., говорять про те, що серед 1509 пацієнтів із дисліпідеміями частота гіпотиреозу склала 4,2%. Треба відзначити, що знов виявлені випадки клінічного гіпотиреозу у пацієнтів із гіперліпідеміями виявляють у 2 рази частіше, ніж у загальній популяції [53]. Саме цьому знижена функція ЩЗ – гіпотиреоз, із властивим йому дефіцитом тиреоїдних гормонів, завжди супроводжується гіперхолестеринемією, котра часто буває навіть більш виражена, ніж при атеросклерозі чи цукровому діабеті.

Багато досліджень присвячено вивченню порушень обміну ліпідів при гіпотиреозі. Велика кількість авторів встановили, що дисліпідемія при гіпотиреозі характеризується збільшенням вмісту в крові атерогенних ліпопротеїдів і зменшенням вмісту антиатерогенних ліпопротеїдів. Навіть у підлітків із аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) Хасімото і гіпотиреозом було виявлено середній рівень холестерину достовірно більш високий - $5,49 \pm 0,23$ мМ/л, ніж у здорових підлітків - $4,58 \pm 0,3$ мМ/л [36]. Римар О.Д. і Мустафіна С.В. у своїх дослідженнях довели, що при високо нормальних значеннях ТТГ у діапазоні 1,71-4,05 мОд/л ліпідний спектр крові характеризується більш високим значенням ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ у порівнянні з рівнем ТТГ 0,17-0,47 мОд/л [31]. В. Г. Каджарян, А. И. Мельник визначили рівень холестерину, тригліцеридів і бета-ліпопротеїдів у пацієнтів із гіпо-, гіпертиреозом і

еутиреозом. Вони дійшли висновку, що при гіпофункції ЩЗ спостерігається зростанням рівня цих показників, а при гіперфункції ЩЗ – навпаки [20]. У дослідженні Сагдатова А.А. було показано ліпідний склад крові у пацієнтів із хронічним і гострим калькульозним холециститом, були виявлені Іа, Іб і ІV типи гіперліпідемії за Фредріксоном (1967 р.) [32]. Отже, при гіпотиреозі, теоретично, гіперхолестеринемія повинна супроводжуватись наростанням концентрації холестерину у жовчі і сприяти розвитку ЖКХ.

Дефіцит тироксину і трийодтироніну призводить до змін метаболізму холестерину у печінці: збільшується синтез ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ. Основні впливи гормонів ЩЗ на метаболізм ліпідів полягають у:

- 1) ефективного використанні ліпідних субстратів гепатоцитами;
- 2) збільшенні синтезу і мобілізації тригліцеридів (ТГ) жирової тканини;
- 3) збільшення концентрації неестерифікованих жирних кислот у крові;
- 4) збільшення активності печінкової ліпази [82, 75].

Порушення метаболізму ХС і ТГ при гіпотиреозі пов'язано як із впливом на експресію генів рецепторів ЛПНЩ, так і з впливом на обмін ефірів ХС. Експресія рецепторів ЛПНЩ за механізмом негативного зворотнього зв'язку регулюється внутрішньоклітинним вмістом ХС опосередковано стерол-зв'язуючим регуляторним білком-2 (СЗРБ-2). Регуляція рівня ХС здійснюється шляхом впливу тиреоїдних гормонів на СЗРБ-2: за рахунок активації СЗРБ-2 тиреоїдними гормонами активується експресія АпоВ і АпоЕ-рецепторів [91]. Внаслідок дефіциту T_{3B} і T_{4B} зменшується кількість рецепторів ЛПНЩ у печінці, у результаті чого зменшується печінкова екскреція ХС і збільшується рівень ЛПНЩ і ЛПДНЩ [96]. При нестачі тиреоїдних гормонів знижується активність печінкової ліпази, глікопротеїду, котрий сприяє ремоделюванню ліпопротеїдів у гепатоцитах. Таким чином, порушується перетворення ЛПДНЩ в ЛПНЩ, а ЛПНЩ у свою чергу у ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) [97]. У результаті зниження активності печінкової ліпази, порушується утилізація сироваткових залишково-подібних частинок. Крім печінкової ліпази при

гіпотиреозі також пригнічується активність холестерин-ефірного транспортного білка (ХЕТБ), плазмового білка, котрий забезпечує обмін ефірів ХС між ліпопротеїдами. Це призводить до порушення зворотнього транспорту ХС [94].

Отже, механізм розвитку дисліпідемій при гіпотиреозі:

- порушення структури ХС;
- зниження активності ХЕТБ і печінкової ліпази, котрі забезпечують близько 30% зворотнього транспорту ХС [96].
- порушення структури ХС ЛПВЩ і Апо-А1 (збільшення рівня фосфоліпідів і Апо-Е), що призводить до порушення зворотнього транспорту ХС [81];
- зниження кількості і чутливості рецепторів ХС ЛПНЩ у печінці, котрі сприяють зниженню печінкової екскреції ХС і надалі підвищенню рівня ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ;
- порушення функції ниркових клубочків (зниження швидкості клубочкової фільтрації) і уповільнення швидкості кліренсу ХС ЛПНЩ [80, 47] (таб. 3).

Спірним питанням, на даний час, залишається порушення ліпідного обміну при субклінічному гіпотиреозі (СГТ) [50]. Не до кінця зрозумілим є пояснення патогенезу дисліпідемії при маніфестному гіпотиреозі для СГТ. Хоча вважається, що серед пацієнтів із дисліпідемією від 1 до 11% страждають СГТ, наслідки впливу субклінічної гіпофункції ЩЗ на рівень ліпідів у сироватці крові є не до кінця з'ясованими. Так як рівень тиреоїдних гормонів при СГТ не знижується, порушення обміну ліпідів можна пояснити дефіцитом T_3 і T_4 у периферичних тканинах. Деякі дослідники стверджують, що саме недостатність тиреоїдних гормонів на рівні периферичних тканин призводить до виникнення клінічних проявів гіпотиреозу при нормальній кількості T_3 і T_4 у крові [2].

Таблиця 3

Показники ліпідного спектру при явному, субклінічному гіпотиреозі, явному тиреотоксикозі

Параметр	Явний гіпотиреоз	Субклінічний гіпотиреоз	Тиреотоксикоз
Загальний ХС	↑	↑	↓
ЛПДНЩ	↑	↑	↓, норма
ЛПНЩ	↑	↑	↓
ЛПВЩ	↑	норма, ↓	↓, норма
Апо-В	↑	↑	↓
Апо-А1	↑	норма, ↑	↓
Тригліцериди	норма, ↑	норма, ↑	норма, ↑
Лп(а)	норма, ↑	норма	норма

Примітка: ↑ - підвищення показника; ↓ - зниження показника.

Детальне вивчення проблеми порушень ліпідного обміну при СГТ почалось відносно нещодавно. У 90-х роках за результатами декількох досліджень було виявлено підвищення рівня ЗХС, ЛПНЩ і зниження рівня ЛПВЩ у пацієнтів із СГТ порівняно із контрольною групою. J. J. Staub et al. (Базель, Швейцарія, 2002) вивчали ліпідний профіль у жінок із маніфестним (17 осіб) і субклінічним (69 осіб) гіпотиреозом. Для контролю була сформована група із 52 осіб із еутиреоїдним статусом. У групі СГТ підвищений рівень ЛПНЩ і апопротеїду А виявлялось значно частіше, ніж у контрольній групі (42,9% проти 11,4%), але у групі маніфестного гіпотиреозу спостерігалось більш виражене збільшення загального ХС, ТГ, апопротеїду А [93]. Дослідження EPIC-Norfolk (2007–2010 рр.) продемонструвало значне підвищення ЗХС, ЛПНЩ і ТГ у жінок із СГТ порівняно із жінками у стані еутиреозу. Серед чоловіків із СГТ відхилення показників ліпідного профілю було незначним [49].

Отже, важливою причиною каменеутворення у жовчному міхурі у пацієнтів із гіпотиреозом слід вважати гіперхолестеринемію і порушення відтоку жовчі, що обумовлена набряком і дискінезією жовчовивідних шляхів (Строєв Ю.І., Чурилов Л.П., 2004) [36]. З цього приводу існують різні точки зору. Наприклад, видатний венгурський клініцист І. Мадьяр вважав, що вміст холестерину у жовчі не залежить від його кількості у крові, і що дані про зв'язок між утворенням каменів і ЩЗ (котра особливо впливає на холестериновий обмін) малопереконливі, однак ендокринні розлади, на його думку, можуть бути причинами застою жовчі. Встановлено, що утворенню каменів сприяє застій жовчі і її інфікування. Відомо, що при гіпотиреозі сповільнюється ритм життєвих процесів: уповільнюється пульс (брадикардія), уповільнюється моторика кишківника (закрепи) і жовчовивідних шляхів, а функціональні розлади СО можуть бути причиною застою жовчі.

Гормони ЩЗ регулюють безліч функцій практично у кожному типі тканин організму [57]. Більшість ефектів тиреоїдних гормонів можна пояснити їх взаємодією із ядерними рецепторами, але існують також негеномні механізми [84].

Відомо, що при гіпотиреозі зменшується надходження жовчі до дванадцятипалої кишки. Існують дослідження, у яких показано, що потік жовчі до дванадцятипалої кишки збільшується у пацієнтів із гіпертиреозом і зменшується при гіпотиреозі [71]. Продемонстровано також зниження виділення жовчі у пацієнтів з гіпотиреозом, після перенесеної тиреоїдектомії у порівнянні із еутиреозом у цих самих пацієнтів [72]. Автори припускають, що це може бути пов'язано зі зміною складу жовчі, моторикою жовчного міхура, моторикою СО.

Існування гіпомоторики шлунково кишкового тракту (ШКТ) при гіпотиреозі було добре відомим протягом багатьох десятиліть [65, 77, 54, 68, 78, 59,]. Вивченим є ефект тироксину на тиск нижнього сфінктеру стравоходу [55, 45]. У 1935 р. Sandblom та ін.. вперше продемонстрували дію

холецистокініну на СО [90], а надалі були розкриті механізми дії і ряду інших гормонів на СО [86, 87, 88, 89]. І лише у 2001 р., в експериментах на свинях, було вперше доведено, що тироксин впливає на скоротливість СО у фізіологічних концентраціях [63]. Вплив тироксину є специфічним і відрізняється від дії інших гормонів. Наприклад, механізм дії прогестерону, який приймає участь у розслабленні гладких м'язів, здійснюється шляхом ацетилхолін-, гістамін- і КСІ індукованих скорочень СО [56]. Таким чином його вплив відрізняється від специфічного впливу тироксину. Тироксин знижує ацетилхолін- і гістамін індуковані скорочення СО, проте не має жодного впливу на КСІ індуковані СО скорочення. Основний механізм дії тироксину на СО – це розслаблення [73].

Було проведено ряд експериментів з метою визначення механізму дії тироксину на СО. Експерименти із антагоністами адренорецепторів, інгібітором NO синтезу, а також із усуненням функції нерва із тетродотоксином показали, що тироксин індукована релаксація СО не опосередкована через нейронні ефекти. У СО людини була показана експресія тироксинових рецепторів β_1 і β_2 . Присутність тироксинових рецепторів необхідна [73]. Проте, недостатньо аргументів стосовно того, що тироксин діє лише за допомогою комплексу гормон-рецептор. Експерименти різні за тривалістю часу показали, що клітинні механізми, що лежать в основі дії тироксину, не діють миттєво. Проходження тироксину через клітинну мембрану, цитоплазму і ядерну мембрану і зв'язування із ядерним білком є відносно швидким процесом. Проте подальша транскрипція і трансляція займає багато часу і пояснює чому ефект релаксації настає не миттєво.

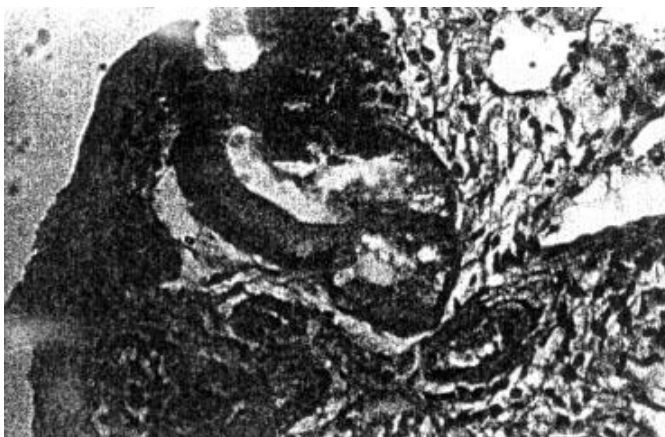
Таким чином, ефекти тироксину можуть бути опосередковані регуляторними білками, що були синтезовані у результаті експресії тироксиніндукованого гену. Відомо, що естроген є гормоном, котрий впливає на систему простагландинів [95] котрі, у свою чергу, можуть розслабляти гладкі м'язи [48]. Проте в експериментах по інгібуванню синтезу простагландинів було показано, що ефекти тироксину не

опосередковані синтезом простагландинів.

У клітинах гладких м'язів існують K^+ -канали, які можуть бути модульовані за допомогою нейромедіаторів та інших месенжерів. Ефекти тироксину на гладкі м'язи СО опосередковані через відкриття АТФ чутливих K^+ каналів [73]. Це призводить до гіперполяризації мембрани, через що закриваються мембранні Ca^{2+} канали і зменшується надходження Ca^{2+} до клітини. Це дозволяє лише обмежене скорочення гладких м'язів [46].

Prorelaxing ефект тироксину, опосередкований частково через білки переносники [61, 64] і частково через зв'язування з ядерними рецепторами, надалі призводить до активації K^+ каналів [73]. Відкриття K^+ каналів супроводжується гіперполяризацією, котра закриває Ca^{2+} канали клітинної мембрани. Через це зменшується надходження Ca^{2+} у клітину, що призводить до зменшення скорочення гладких м'язів СО у відповідь на будь-який специфічний стимул.

Розглянемо структурні зміни жовчного міхура при гіпотиреозі. Слесаренко С.С., Коссовіч М.А. вивчали патогенетичний зв'язок між патологією ЩЗ і ЖКХ [34]. Були проведені морфологічні дослідження тканини жовчного міхура після операції. Зміни у жовчному міхурі у пацієнтів із ЖКХ і АІТ характеризувались атрофією слизовою оболонки із підвищеною десквамацією епітелію. Спостерігалось просочування фібрином внутрішньої поверхні стінки жовчного міхура з його подальшою організацією, заміщенням елементами сполучної тканини і утворенням псевдокіст (малюнок 1).

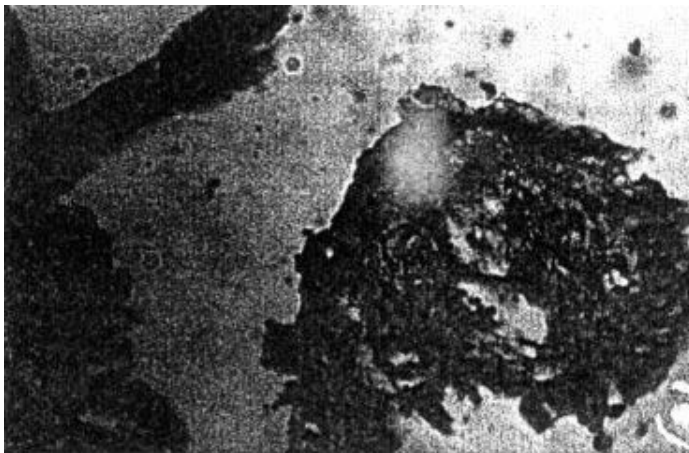


Малюнок 1. Хвора П. 58 років.

Жовчний міхур: ознаки запалення, просочування фібрином внутрішньої поверхні із подальшим процесом організації, перебудови і утворення псевдокіст. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x400

У подальшому внутрішня поверхня стінки ЖМ у хворих на ЖКХ і хронічний АІТ по суті складається лише із сполучної тканини. Регенерація слизової на цій ділянці вкрай утруднена, а часом і не можлива, так як підслизовий шар вражений склеротичним процесом. Описані зміни, на думку авторів, є причиною гіпокінезії ЖМ, підтримують запалення в його стінці, порушують кінетику виведення жовчі і сприяють каменеутворенню.

Зміни у біліарній системі у пацієнтів хворих на ЖКБ і рак ЩЗ (клінічно прояви гіпотиреозу) характеризуються проліферативними процесами у стінці ЖМ (малюнок 2). У слизовій виявляються папілярні вирости, покриті елементами проліферуючого епітелію. В окремих випадках спостерігається відокремлення цих елементів, котрі, потрапляючи у просвіт ЖМ, можуть стати центрами кристалізації для утворення у подальшому конкрементів.



Малюнок 2. Хвора К., 55 років

Жовчний міхур: розповсюджені проліферативні процеси у стінці. Утворення папілярних і булавоподібних розростань із вогнищевою дистрофією і десквамацією епітелію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x400

Підводячи підсумки своєї роботи, автори дійшли висновку, що при наявності ЖКХ і хірургічної патології ЩЗ доцільно поєднувати втручання на жовчовивідній системі із операціями на ЩЗ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Досліджувані групи

Робота виконана на клінічній базі кафедри сімейної та соціальної медицини Медичного інституту СумДУ. Хворі обстежувалися на базі КЗ «Центру первинної медико-санітарної допомоги №3», КЗ СОР «СОДЦ», КУ СМКЛ №4, КУ СМКЛ №5. Робота з пацієнтами проводилась з вересня 2014 року по квітень 2016 року.

Дослідження було виконане на 85 пацієнтах, які зверталися на амбулаторний прийом до лікаря ендокринолога і терапевта. Вікова структура пацієнтів від 24 до 72 років. Для вивчення змін ГБС і ліпідного обміну пацієнтів із гіпо- і еутиреозом, було сформовано дві групи:

- хворі із встановленим діагнозом гіпотиреоз (n=45, усі пацієнти жіночої статі, середній вік $54,9 \pm 0,1$);
- пацієнти із еутиреозом (n=40, усі пацієнти жіночої статі, середній вік $51 \pm 0,3$).

Дані групи відносно однорідні за віковою структурою та статтю.

З метою вивчення частоти і сезонної динаміки звернень, гендерної і вікової структури пацієнтів, хворих на ЖКХ, була проведена робота із архівним матеріалом. Проаналізовано 416 історій хвороб пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні КУ СМКЛ №5 за 2013-2014 рр..

2.2. Методи дослідження

За допомогою клініко-анамнестичного методу у пацієнтів зібраний анамнез життя і захворювання, з'ясовані основні скарги на момент обстеження.

Досліджено показники біохімічних печінкових проб: загальний білірубін 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 «HumanaLyzer 3000», виробник «Human», Німеччина.

Усім пацієнтам було проведено УЗД ОЧП і ЩЗ. УЗД виконували на ультразвуковому скануючому комплексі PHILIPS Austria, HD11 XE VIENNA, Austria, датчик конвексний з частотою 2,5-5,0 МГц.

Досліджування ЖМ включало визначення його довжини, ширини, товщини стінки, наявності конкрементів, деформації ЖМ, виявлення застою та згущення жовчі («сладж»). Про скоротливу функцію ЖМ робили висновки за даними його об'єму натще і після жовчогінного сніданку. Спочатку проводилась первинна ехографія ЖМ із визначенням оптимальної проєкції для його дослідження, вимірювалась довжина і ширина ЖМ, обчислювався його об'єм за формулою:

$$V = P \times (d/2)^2 \times L,$$

де V – об'єм ЖМ (об'єм ЖМ до жовчогінного сніданку – FV , після – RV); P – 3,14; d – ширина ЖМ (см); L – довжина ЖМ (см).

Потім хворому давали випити 100 мл 20% сметани, після чого 40 хвилин пацієнт знаходився у горизонтальному положенні (для більш тривалого контакту харчового подразника зі слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки). Надалі проводили контрольну ехографію і, на основі динаміки змін об'єму міхура по відношенню до вихідного, визначали гіпо- або гіпертонічну дискінезію.

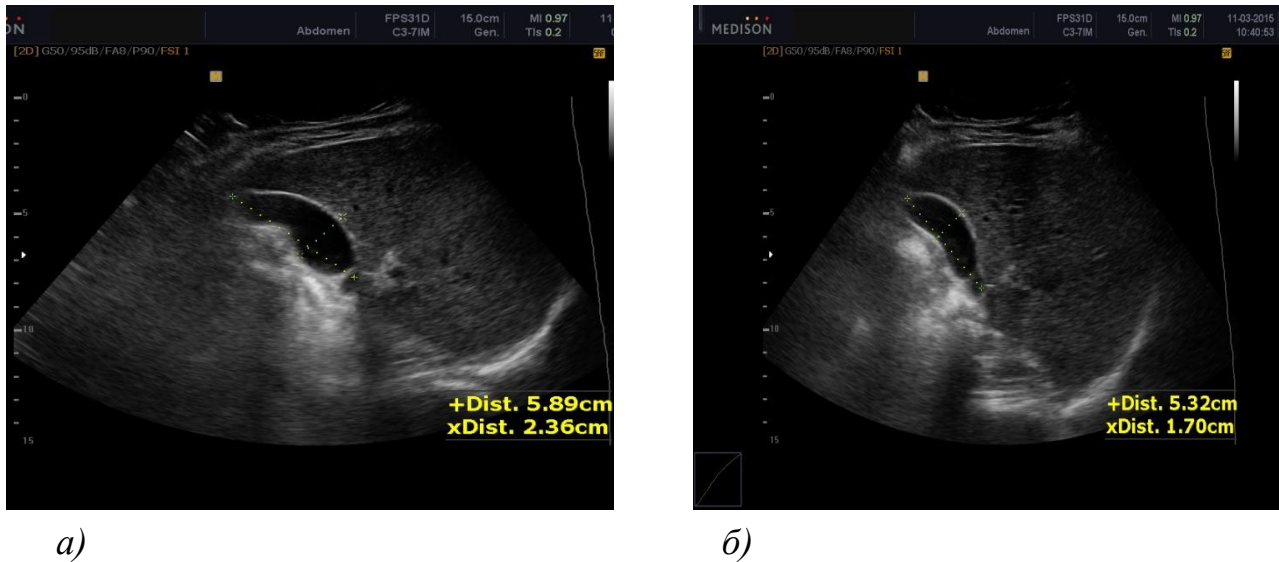
Розрахунок фракції викиду ЖМ виконувався за формулою:

$$EF = (1 - RV/FV) \times 100,$$

де RV – залишковий об'єм ЖМ; FV – вихідний об'єм ЖМ.

При EF менше 35% - скоротлива функція оцінювалась як знижена, 35-65% - нормальна, більше 65% - підвищена.

Вимірювання об'єму ЖМ здійснювалось за допомогою ультразвукової системи ACCUVIX V20, Південна Корея, мультичастотний датчик із частотою 3-7 МГц (малюнок 2.2.1).



Малюнок 2.2.1 Ультрасонографія жовчного міхура до (а) і після (б) жовчогінного сніданку (EF=55%)

Розрахунок величини тиреоїдного об'єму (см³) проводили за допомогою ультразвукового дослідження та вимірюванням глибини (z), ширини (m) і довжини (d) кожної частки за формулою:

$$V = 0,479 z \times m \times d \text{ (см)}$$

Загальний об'єм ЩЗ дорівнює сумі об'ємів двох її часток. Згідно міжнародним стандартам, нормальні показники для жінок складають – 4,4-18 см³.

Тиреоїдний статус оцінювали за вмістом вільного трийодтироніну (Т_{3в}) (N=4-8,3 пмоль/л), вільного тироксину (Т_{4в}) (N=9-20 пмоль/л), тиреотропного гормону (ТТГ) (N=0,27-4,2 мкМО/мл). Ці показники визначали за допомогою ферментзв'язаного флуоресцентного аналізу (ELFA), з використанням аналізатора miniVidas, виробник bioMerieux, Франція.

Стан ліпідного обміну оцінювали за результатами дослідження ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ. Рівень ЗХС оцінювався за критеріями

(згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2012 р.): менше 5,2 ммоль/л – оптимальний, 5,2-5,9 ммоль/л – проміжний, 6,0 ммоль/л і більше – високий. ЗХС і ХС ЛПВЩ обчислювались за допомогою ферментативного і фотометричного методів. ТГ – ензиметричним і колориметричним методами. Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда при концентрації ТГ, що не перевищує 4,5 ммоль/л:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + (\text{ТГ}/5)) \text{ мг/дл.}$$

Статистична обробка виконана за допомогою пакету програм «Microsoft Excel», адаптованих до медико-біологічних досліджень. Визначені стандартні статистичні параметри: середні арифметичні (M) значення з помилкою середньої (m): $M \pm m$. Вивчення статистичних зв'язків між показниками вибірки проведено за допомогою кореляційного аналізу. Направлення кореляційного зв'язку оцінено за знаком коефіцієнта кореляції (r_{xy}): (+) – прямий позитивний і (-) – зворотній негативний. Силу кореляційного зв'язку визначено за знаком коефіцієнта кореляції (r_{xy}): нижче 0,3 – залежність вважали слабкою, 0,3-0,7 – середньою, 0,7-1,0 – сильною. Відмінності ознак вважали значимими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

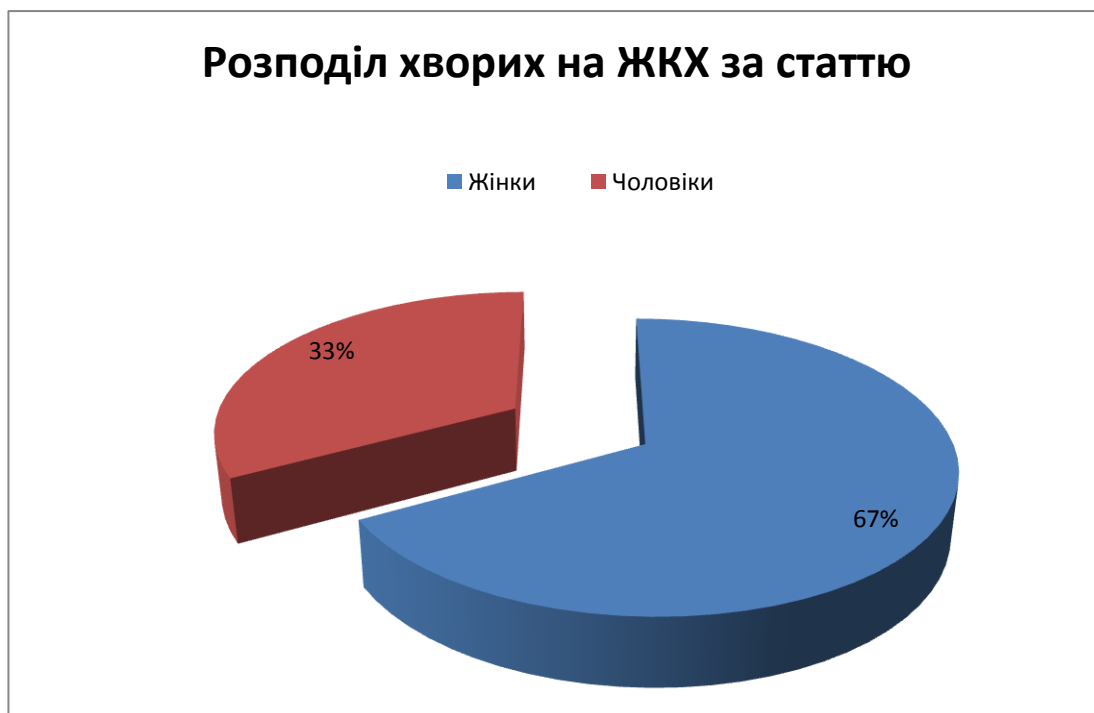
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Аналіз сезонної динаміки звернень, гендерної та вікової структури пацієнтів, хворих на ЖКХ

З метою вивчення певних закономірностей (сезонної динаміки, гендерної і вікової структури) у захворюваності на ЖКХ було проаналізовано історії хвороб 416 пацієнтів, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні СМКЛ №5 протягом 2013-2014 рр.

Аналізуючи гендерну структуру пацієнтів, виявлено, що більше ніж у 2 рази частіше хворіють жінки – 279 (67%), ніж чоловіки – 137 (33%) (малюнок 3.1.1)

Малюнок 3.1.1

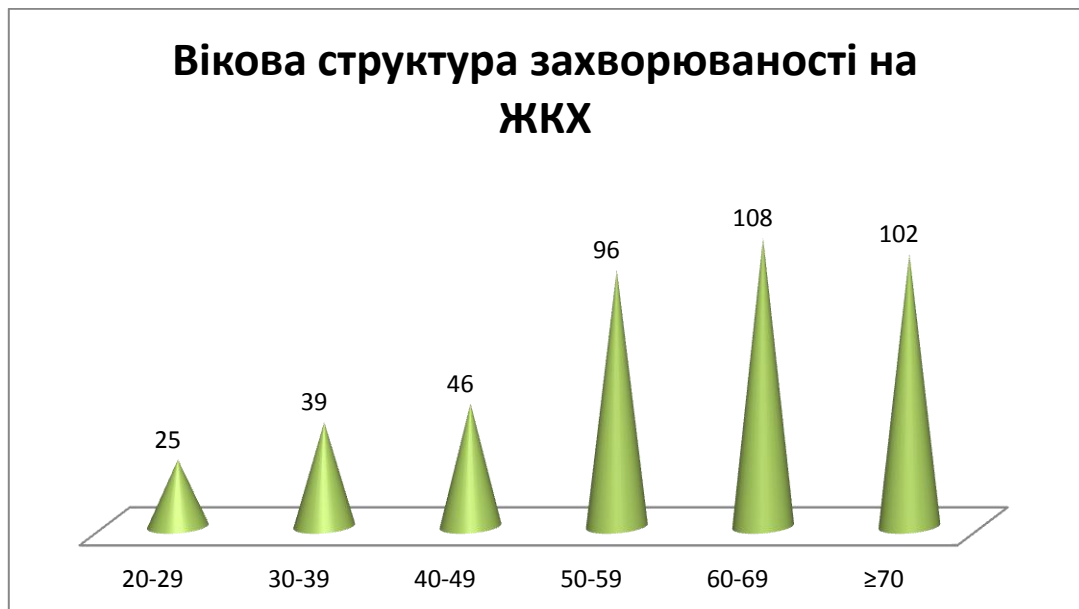


Нами була підтверджена закономірна залежність між частотою виникнення ЖКХ і статтю (це не суперечить даним інших досліджень, які

вказують на те, що зустрічаємість ЖКХ серед жінок більша, ніж серед чоловіків [58]).

Для зручності аналізу вікової структури, усі пацієнти були розподілені на 6 груп за віком: 20-29 р., 30-39 р., 40-49 р., 50-59 р. 60-69 р., 70 р. і старше. За віком хворі розпреділились таким чином: найбільше було пацієнтів віком 60-69 р. - 108 (26%), незначно менше 70 р. і старше - 102 (24,5%), віком 50-59 р. - 96 (23,1%), 40-49 р. - 46 (11%), 30-39 р. - 39 (9,4%), найменшу групу склали особи віком 20-29 р. – 25 (6%) (малюнок 3.1.2).

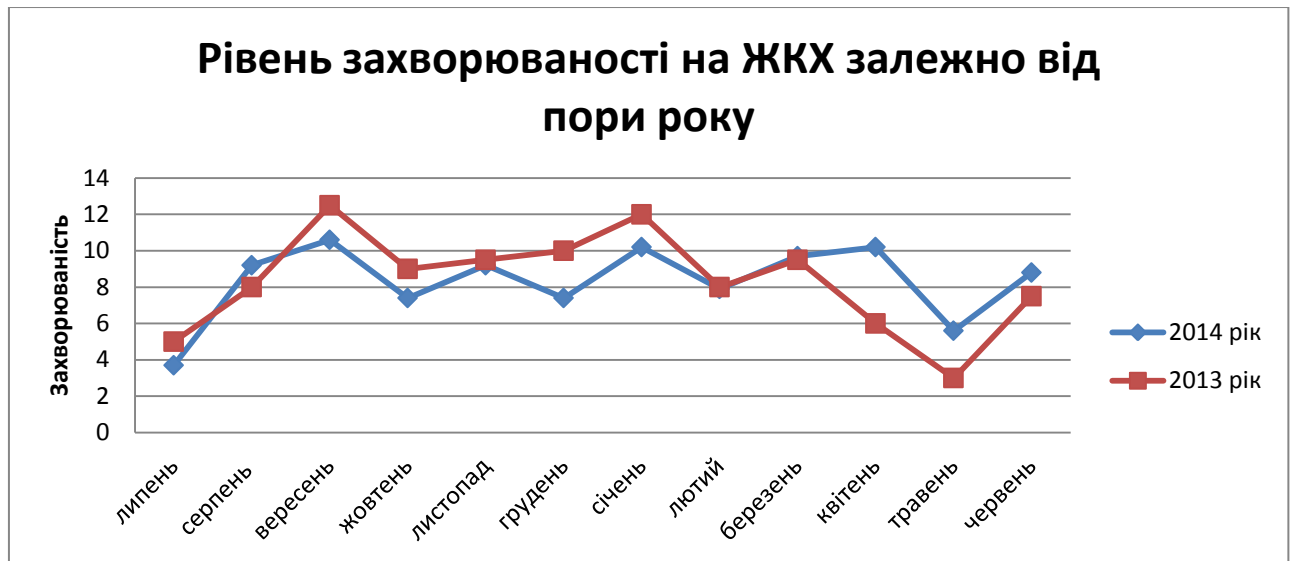
Малюнок 3.1.2



Дані говорять про те, що захворюваність ЖКХ зростає із віком, пік припадає на людей старше 50 років. Проте частка пацієнтів молодше 50 років, також суттєва (26,4%).

Дані щодо сезонної динаміки захворюваності на ЖКХ протягом 2013-2014 рр. виявилися суперечливими. Спостерігається відносне підвищення захворюваності в осінньо-зимовий період (з вересня по січень), хоча протягом інших місяців рівень захворюваності відрізняється не достовірно (малюнок 3.1.3).

Малюнок 3.1.3



Таким чином суттєвий вплив на частоту виникнення ЖКХ мають: приналежність до жіночої статі, вік старше 50 років.

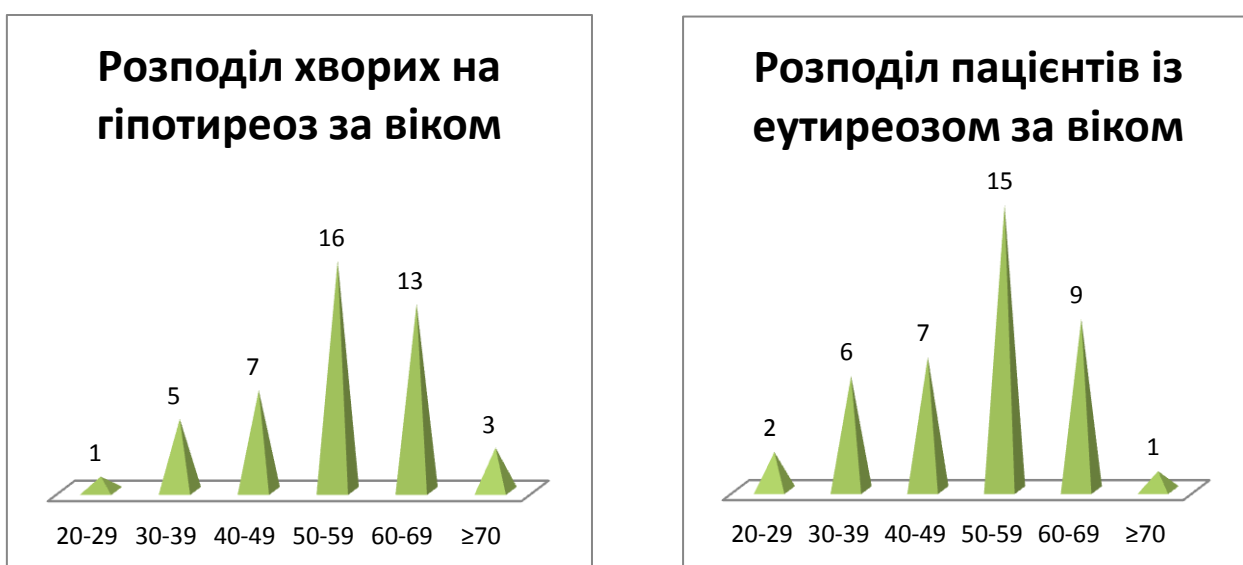
3.2 Особливості перебігу патології жовчовивідних шляхів на тлі зниженої функції щитоподібної залози

З метою вивчення особливостей перебігу патології ГБС у пацієнтів із гіпотиреозом було проаналізовано амбулаторні картки 85 пацієнтів, що знаходились на обстеженні і лікуванні у КЗ «Центрі первинної медико-санітарної допомоги №3», КЗ СОР «СОДЦ», КУ СМКЛ №4. Першу групу склали 45 пацієнтів із встановленим діагнозом гіпотиреозу. Вивчаючи анамнез життя та тривалість захворювання пацієнтів із гіпотиреозом, було встановлено, що у середньому недуга тривала $12 \pm 2,2$ року. У 23 (51,1%) хворих діагностовано гіпотиреоз середньої тяжкості, у 14 (31,1%) – тяжкої форми, у 5 (11,1%) – легкий перебіг і у 3 (6,7%) пацієнтів - субклінічний гіпотиреоз. За етіологією гіпотиреозу: АІТ – 26 (57,8%) пацієнтів, первинний післяопераційний гіпотиреоз – 12 (26,7%), вузловий зоб – 7 (15,5%). До другої (контрольної) групи увійшли 40 пацієнтів із еутиреозом.

Для визначення кореляції між віком і тривалістю захворювання, усі пацієнти були розділені на групи за віком: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 і

більше 70 років. Середній вік пацієнтів із гіпотиреозом $54,9 \pm 0,1$, а у контрольній групі $51 \pm 0,3$ роки. За віком хворі на гіпотиреоз розподілилися таким чином: найбільше було хворих від 50-59 років – 16 (35,6%), незначно менше від 60-69 років – 13 (28,9%), від 40 до 49 – 7 (15,6%), від 30 до 39 – 5 (11,1%), старше 70 років – 3 (6,6%), від 20 до 29 – 1 (2,2%). В контрольній групі пацієнти були розподілені таким чином: 50-59 р. – 15 (37,5%), 60-69 р. – 9 (22,5%), 40-49 р. – 7 (17,5%), 30-39 р. – 6 (15%), 20-29 р. – 2 (5%), старше 70 р. – 1 (2,5%) (малюнок 3.2.1).

Малюнок 3.2.1



Таким чином, досліджувані групи відносно однорідні. У віковій структурі обох досліджуваних груп переважали хворі вікової рамки 40–69 р.. До складу обох досліджуваних увійшли пацієнти лише жіночої статі.

Пацієнткам обох груп, після мануального дослідження, було проведено УЗД ЩЗ. При УЗД ЩЗ у пацієнтів із гіпотиреозом гіперплазія ЩЗ виявлена у 16 пацієнтів (35,5%), післяопераційні зміни (резекція, або тотальне видалення ЩЗ) – 13 (28,9%), гіпоплазія – 12 (26,7%), структурні зміни ЩЗ, котрі не залежать від її розмірів, у вигляді гіпер- чи гіпоехогенних включень – 4 (8,9%). У контрольній групі структурні зміни ЩЗ розпреділились таким чином: гіперплазія – 6 пацієнтів (15%), гіпер-, гіпоехогенні включення – 14 (35%), без патологічних змін – 20 (50%) (малюнок 3.2.2).

Малюнок 3.2.2



Отже, серед УЗД змін ЩЗ у пацієнтів із гіпотиреозом переважала гіперплазія (36%). Серед пацієнтів із еутиреозом також значну частку (15%) склали гіперпластичні зміни ЩЗ.

Для обох груп пацієнтів було проведено дослідження рівня гормонів щитоподібної залози. Отримані результати представлені у таблиці 3.2.1

Таблиця 3.2.1

Рівень гормонів ЩЗ ($M \pm m$) у пацієнтів із гіпо- та еутиреозом

Гормони	Гіпотиреоз	Еутиреоз
$T_{3в}$ (пм/л)	$3,2 \pm 1,3$	$6,2 \pm 1,07$
$T_{4в}$ (пм/л)	$8,06 \pm 1,5$	$15,8 \pm 1,6$
ТТГ (мкМО/мл)	$5,3 \pm 0,9$	$2,11 \pm 0,2$

Таким чином у жінок із гіпотиреозом присутні усі ознаки, характерні для гіпофункції ЩЗ: підвищення рівня ТТГ було відмічено у 23 (51,1%) жінок. У контрольній групі дані показники у межах норми.

У клінічній картині обох груп ($n=85$) спостерігались наступні суб'єктивні ознаки: загальна слабкість – 38 осіб (44,7%), біль та/або дискомфорт у правому підребер'ї – 50 осіб (58,8%), зниження апетиту – 18

(21,2%), здуття живота – 25 (29,4%), відчуття гіркоти у ротовій порожнині – 28 (32,9%), закрепи – 13 (15,3%) (таблиця 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Суб'єктивні ознаки у пацієнтів із гіпо- та еутиреозом

Групи Суб'єктивні ознаки	Гіпотиреоз (n=45)		Еутиреоз (n=40)	
	n	%	n	%
Загальна слабкість	30	66,7	8	20
Біль та/або дискомфорт у правому підребер'ї	34	75,6	16	40
Зниження апетиту	12	26,7	6	15
Здуття живота	15	33,3	10	25
Відчуття гіркоти у ротовій порожнині	21	46,7	7	17,5
Закрепи	8	17,8	5	12,5

Такі суб'єктивні ознаки, як загальна слабкість, біль та/або дискомфорт у правому підребер'ї, відчуття гіркоти у ротовій порожнині майже у 2 рази частіше спостерігались у пацієнтів із гіпотиреозом.

Велике значення при характеристиці клінічної картини має оцінка фізикального статусу: незначний біль при поверхневій пальпації правого підребер'я відзначався у 15 (33,3%) пацієнтів із гіпотиреозом і у 7 (17,5%) пацієнтів із еутиреозом. Симптоми Кера, Ортнера, Мерфі були позитивні у 6 (13,3%) осіб із гіпотиреозом і у 2 (5%) із еутиреозом.

Окрім дисфункції ЩЗ і патології зі сторони ГБС у пацієнтів (n=85) спостерігались наступні супутні захворювання: хронічний гастрит - 11 (12,9%) осіб, хронічний гастродуоденіт – 42 (49,4%), хронічний панкреатит – 32 (37,6%), ГЕРХ- 6 (7%), ІХС, дифузний кардіосклероз – 30 (35,3%), гіпертонічна хвороба – 37 (43,5%), ЦД 2 типу – 6 (7%), ожиріння – 7 (8,2%), хронічний пієлонефрит – 5 (5,9%), сечокам'яна хвороба (СКХ) – 8 (9,4%), кісти нирок – 12 (14,1%) (таблиця 3.2.3).

Таблиця 3.2.3

**Порівняння частоти виявлення супутніх захворювань у пацієнтів із гіпо-
та еутиреозом**

Захворювання \ Групи	Гіпотиреоз (n=45)		Еутиреоз (n=40)	
	n	%	n	%
Хронічний гастрит	5	11,1	6	15
Хронічний гастродуоденіт	21	46,7	21	52,5
Хронічний панкреатит	13	28,9	19	47,5
ГЕРХ	6	13,3	0	0
ІХС, дифузний кардіосклероз	14	31,1	16	40
Гіпертонічна хвороба	18	40	19	47,5
ЦД 2 типу	4	8,9	2	5
Ожиріння	5	11,1	2	5
Хронічний пієлонефрит	3	6,7	2	5
СКХ	5	11,1	3	7,5
Кісти нирок	4	8,8	8	20

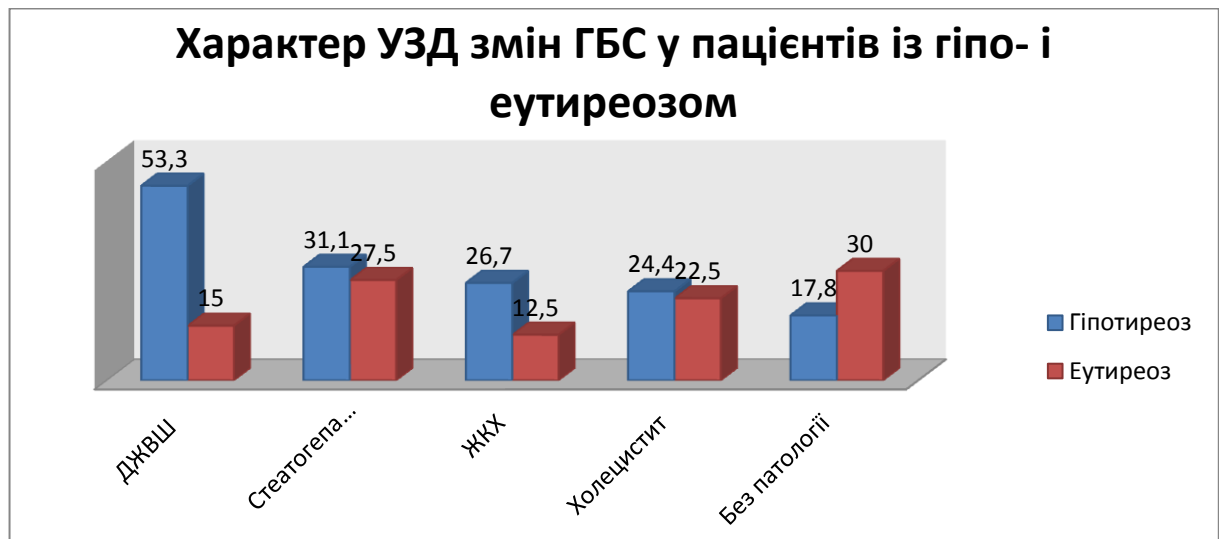
Можно зробити висновки, що частою патологією є зміни зі сторони ШКТ такі, як хронічний гастрит, гастродуоденіт і панкреатит. Патологія серцево-судинної системи (ССС) зустрічається майже із однаковою частотою в обох групах. Такі супутні захворювання як ЦД 2 типу (у 2 рази) і ожиріння (у 2,2 рази) частіше зустрічались у пацієнтів, хворих на гіпотиреоз.

За результатами обстежень (УЗД печінки і жовчного міхура) 37 (82,2%) із 45 пацієнтів, хворих на гіпотиреоз, мали патологію ГБС, а у контрольній групі 28 (70%) осіб із 40.

Серед 37 пацієнтів із гіпотиреозом і патологією ГБС у 24 (53,3%) було виявлено ДЖВШ за гіпотонічним типом, у 14 (31,1%) – стеатогепатоз, у 12 (26,7%) – ЖКХ (із них у 5 пацієнтів холецисектомія в анамнезі), у 11 (24,4%) – хронічний некалькульозний холецистит, 8 (17,8%) пацієнтів – без патології. У контрольній групі серед патології ГБС найбільша кількість пацієнтів 11 (27,5%) мали стеатогепатоз, 9 (22,5%) – хронічний некалькульозний

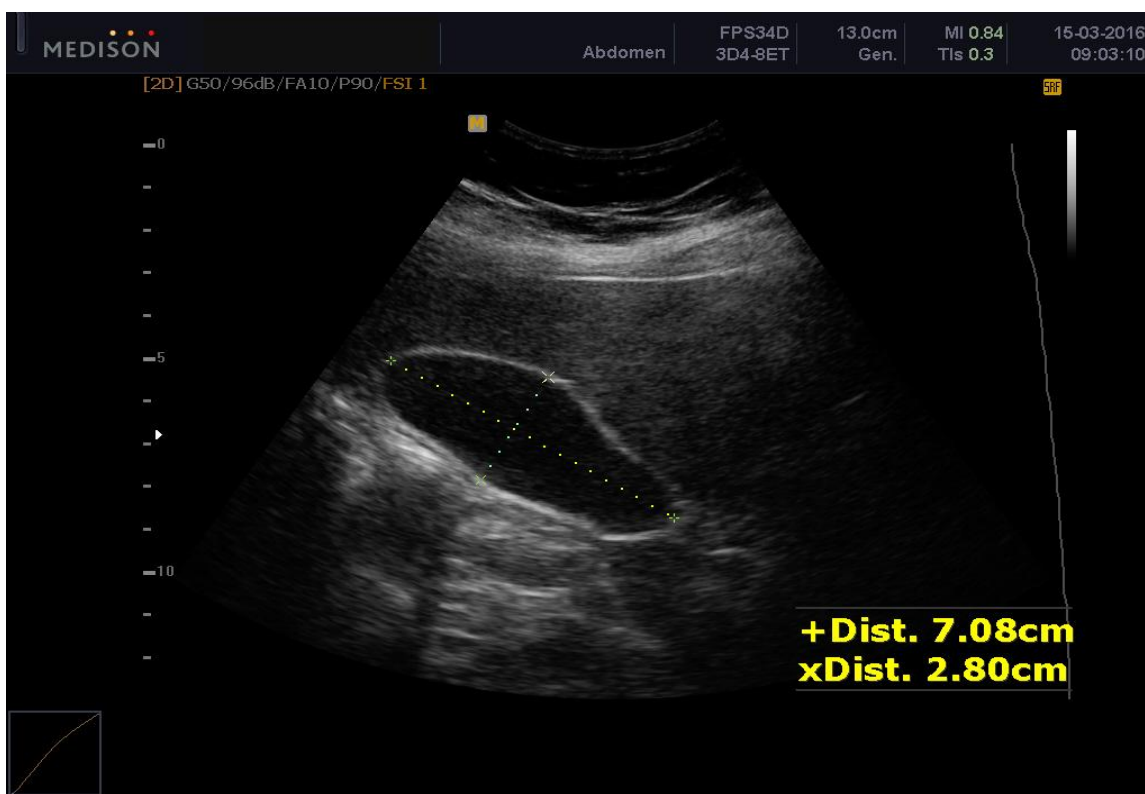
холецистит, 6 (15%) – ДЖВШ за гіпотонічним типом, 5 (12,5%) – ЖКХ і у 12 (30%) УЗД ОЧП без патологічних змін ГБС (малюнок 3.2.3).

Малюнок 3.2.3

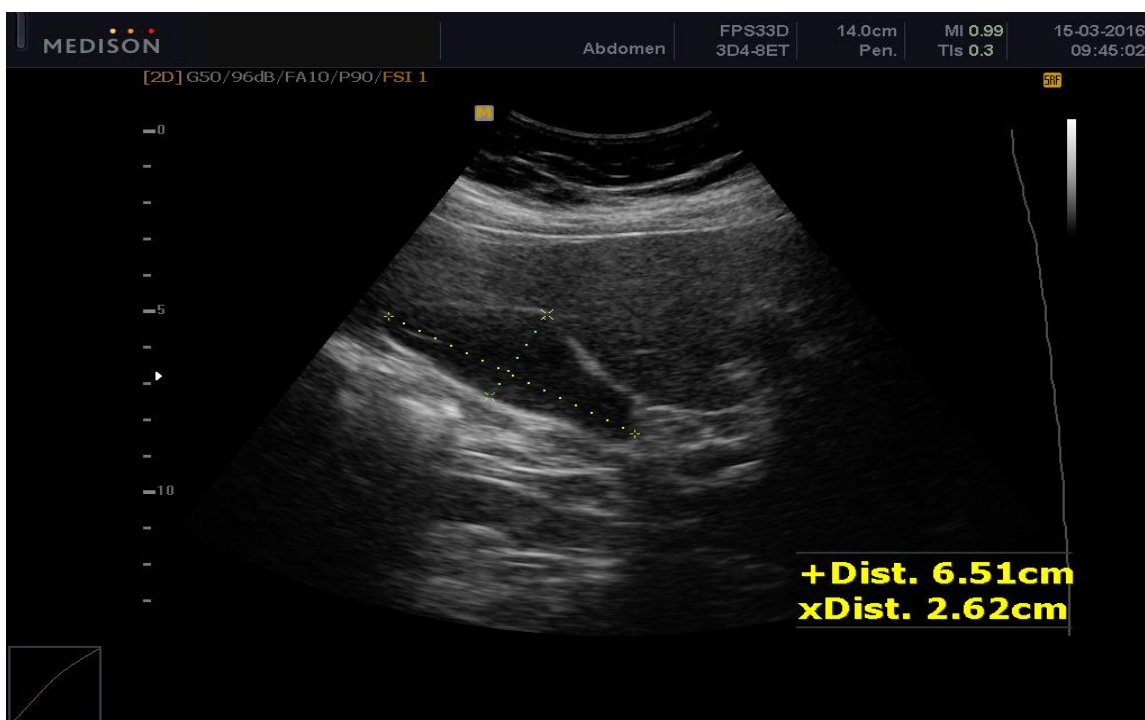


Таким чином, у пацієнтів із гіпотиреозом ДЖВШ за гіпотонічним типом виявляється на 75%, а ЖКХ на 58% частіше ніж у пацієнтів із еутиреозом. Такі патології ГБС як стеатогепатоз і хронічний некалькульозний холецистит зустрічаються майже із однаковою частотою в обох групах. Серед пацієнтів із еутиреозом на 43,3% більше осіб без патології ГБС.

ДЖВШ за гіпотонічним типом була виявлена у 24 (53,3%) із 45 пацієнтів, хворих на гіпотиреоз і 6 (15%) із 40 пацієнтів із еутиреозом. Для виявлення ДЖВШ було проведено УЗД ЖМ з вимірюванням його об'єму до і після жовчогінного сніданку. При проведенні УЗД зверталася увага на форму ЖМ, його розміри, наявність перегинів, товщину стінки, наявність ехогенної жовчі у порожнині внаслідок її застою («сладж»). Об'єм ЖМ до жовчогінного сніданку склав: $FV=3,14 \times (2,8/2)^2 \times 7,1=43,7 \text{ см}^3$ (малюнок 3.2.4). Через 40 хвилин після жовчогінного сніданку об'єм ЖМ склав: $RV=3,14 \times (2,6/2)^2 \times 6,5=34,5 \text{ см}^3$ (малюнок 3.2.5). За формулою $EF (\%) = (1 - RV/FV) \times 100$ було обчислено фракцію викиду: $EF=(1-34,5/43,7) \times 100=21\%$. За даною схемою було виміряно і обчислено об'єми ЖМ для всіх пацієнтів обох досліджуваних груп, розраховано фракцію викиду.



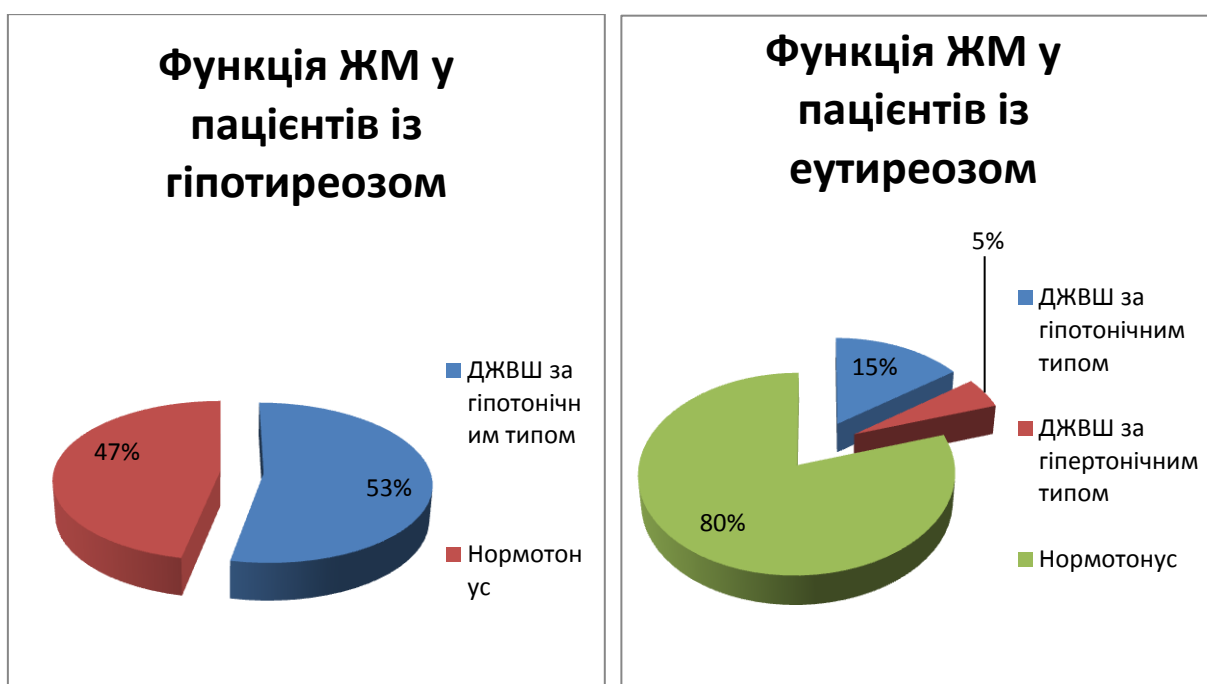
Малюнок 3.2.4 Первинна ехограма жовчного міхура пацієнта із ДЖВШ за гіпотонічно-гіпокінетичним типом. Об'єм ЖМ до жовчогінного сніданку дорівнює $43,7 \text{ см}^3$, в порожнині візуалізується невелика кількість жовчі.



Малюнок 3.2.5 Динамічна ехограма жовчного міхура пацієнта з ДЖВШ за гіпотонічно-гіпокінетичним типом через 40 хвилин після жовчогінного сніданку. Об'єм ЖМ після жовчогінного сніданку $34,5 \text{ см}^3$.

Відповідно до скоротливої здатності ЖМ пацієнти в обох групах розподілились таким чином: у пацієнтів із гіпотиреозом 24 (53,3%) мали ДЖВШ за гіпотонічним типом, а 21 (46,7%) – нормотонус; у контрольній групі 6 (15%) – гіпотонічний, 2 (5%) – гіпертонічний, 32 (80%) – нормотонус (малюнок 3.2.6).

Малюнок 3.2.6



Можна зробити висновки про те, що скоротлива здатність ЖМ у пацієнтів із гіпотиреозом виявилась достовірно меншою, ніж у здорових. У пацієнтів із еутиреозом на 34,4% частіше спостерігалась нормальна (EF=35-65%) скоротлива функція ЖМ. ДЖВШ за гіпотонічним типом (EF<35%) на 75% частіше зустрічалась у пацієнтів із гіпотиреозом. ДЖВШ за гіпертонічним типом (EF>65%) діагностовано у 5% пацієнтів із еутиреозом, у той час, як для пацієнтів із гіпофункцією ЩЗ вона є не характерною. Порівняльна характеристика скоротливої здатності ЖМ (EF) в залежності від функції ЩЗ представлена у таблиці 3.2.4.

Таблиця 3.2.4

Скоротлива здатність ЖМ ($M \pm m$) в залежності від функції ЩЗ

Показник	Гіпотиреоз	Еутиреоз	p
Скоротлива здатність ЖМ, EF (%)	20,9±1,0	45,9±0,9	p<0,05

При дослідженні кореляції між скоротливою функцією ЖМ і рівнем ТТГ пацієнтів виявлено, що при EF<35% - ТТГ 6,1±0,4, при EF від 35% до 65% - 2,2±0,2, при EF>65% - 0,8±0,4. Коефіцієнт кореляції Спірмена $r=-0,74$, між досліджуваними величинами існує зворотній сильний зв'язок. Не відмічено залежності скоротливої здатності ЖМ від рівня T_3 і T_4 .

Стеатогепатоз був виявлений у 14 пацієнтів, що склало 31,1% від загальної кількості хворих на гіпотиреоз. У контрольній групі дана патологія виявлена у 11 (27,5%) пацієнтів. 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.

Із 45 обстежених пацієнтів із гіпотиреозом 12 (26,7%) жінок повідомили про наявність у них ЖКХ. Серед 12 осіб із ЖКХ у віці від 30-39 р. – 1 пацієнт, 40-49 р. – 3, 50-59 р. – 3, 60-69 р. – 4, ≥ 70 р. – 1. Таким чином більшість пацієнтів із гіпотиреозом і ЖКХ було у віці від 40 до 69 років. 5 із 12 наших пацієнтів із ЖКХ мали в анамнезі холецистектомію з відносно сприятливими віддаленими результатами. Середній вік, у котрому пацієнти були прооперовані, склав $45 \pm 6,3$ роки, тобто, в основному, молодий і зрілий вік. Рецидивів каменів не було в жодному із випадків. З анамнезу відомо, що у 9 пацієток камені жовчного міхура з'явилися після встановлення діагнозу гіпотиреоз (скарги зі сторони ГБС почали з'являтися в середньому через 1,5-2 роки після виявлення у них гіпотиреозу), а у 3 – до встановлення даного діагнозу. Методом опитування з'ясовано, що у 5 із 12 пацієток мали обтяжену спадковість по ЖКХ.

Хронічний холецистит був виявлений у 11 (24,4%) пацієнтів із гіпотиреозом і 9 (22,5%) пацієнтів у контрольній групі. На сонограмі дана патологія проявляється потовщенням стінки ЖМ більше 3 мм, тришаровістю стінки, нечіткістю контурів, «сладж» в порожнині міхура (малюнок 3.2.7).



Малюнок 3.2.7 Сонографія жовчного міхура пацієнта із хронічним некалькульозним холециститом. Відмічено товщину стінки ЖМ 3,7 мм ($N \leq 3$ мм).

З метою вивчення функціонального стану ГБС, в обох групах були оцінені біохімічні маркери печінкових проб (загальний білірубін, АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТП). Результати проведеного обстеження представлені у таблиці 3.2.5

Таблиця 3.2.5

Біохімічні маркери печінкових проб ($M \pm m$) у пацієнтів із гіпо- та еутиреозом

Показник \ Група	Гіпотиреоз (n=45)	Еутиреоз (n=40)	p
Загальний білірубін (N=5-21 мкмоль/л)	14,06±0,88	12,05±0,39	p<0,05
АСТ (N=0,1-0,45 Од/л)	0,29±0,03	0,28±0,02	p>0,05
АЛТ (N=0,1-0,63 Од/л)	0,31±0,04	0,28±0,03	p>0,05
ЛФ (N<117 Од/л)	118±8,97	114±6,97	p>0,05
ГГТП (N=7-32 Од/л)	41,4±1,98	37,5±2,03	p>0,05

Підводячи підсумки на основі отриманих даних, можна сказати, що у групі пацієнтів із гіпотиреозом усі маркери печінкових проб вищі ніж у пацієнтів із еутиреозом: загальний білірубін на 14,3%, АСТ на 3,4%, АЛТ на 9,7%, ЛФ на 3,4%, ГГТП на 9,4%. Проте статистично значимою (p<0,05) є лише різниці між рівнем білірубіну у даних групах.

При дослідженні кореляції між рівнем загального білірубіну і вмістом ТТГ у крові, коефіцієнт Спірмена склав $r=+0,29$, $p<0,05$. Зв'язок між досліджуваними величинами прямий, слабкий.

3.3. Дисліпідемія при гіпофункції щитоподібної залози

З метою вивчення змін ліпідного спектру було проаналізовано ліпідограми пацієнтів із гіпо- і еутиреозом. Проаналізовано значення таких показників: ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ. Критеріями виключення із даного дослідження стали: цукровий діабет 1 і 2 типу, ожиріння. Тому у дане

дослідження увійшло 38 жінок із гіпотиреозом і 37 жінок із еутиреозом (таблиця 3.3.1, малюнок 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

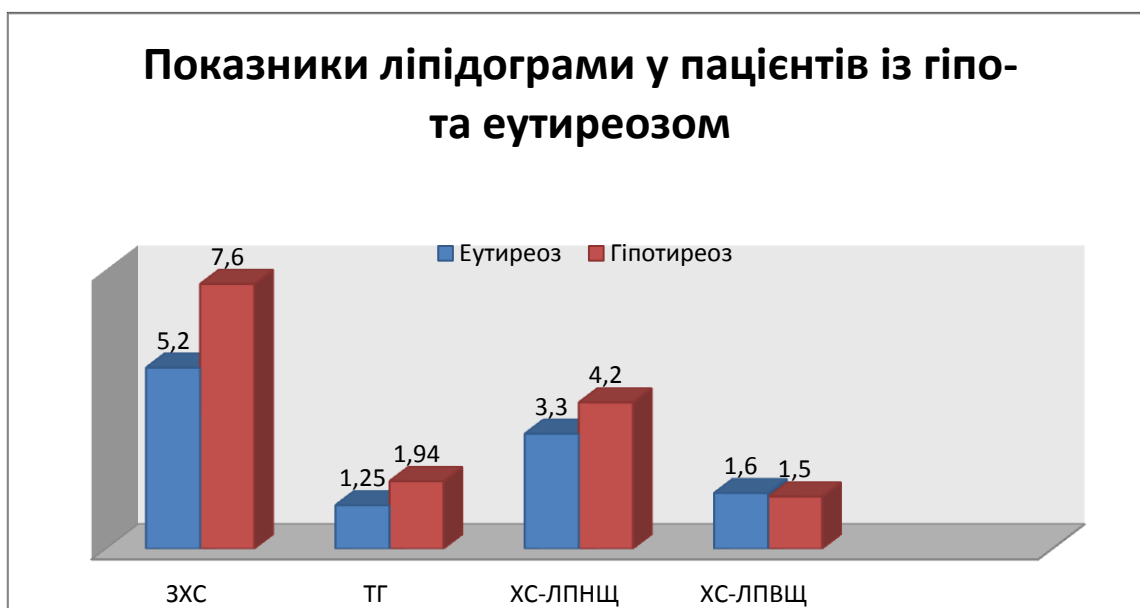
Показники ліпідограми ($M \pm m$) у пацієнтів із гіпо- та еутиреозом

Групи Показник	Гіпотиреоз (n=38)	Еутиреоз (n=37)	p
ЗХС (N<5,2 ммоль/л)	7,6±0,4	5,2±0,2	p<0,05
ТГ (N=0,4-1,54 ммоль/л)	1,94±0,2	1,25±0,1	p<0,05
ХС ЛПНЩ	4,2±0,2	3,3±0,1	p<0,05
ХС ЛПВЩ (N>1,62)	1,5±0,1	1,6±0,1	p>0,05

У результаті дослідження було встановлено, що у пацієнтів із гіпотиреозом, порівняно із контрольною групою, показники ліпідограми вищі: ЗХС – на 32% (p<0,005), ХС ЛПНЩ – на 21% (p<0,05), ТГ на 35,6% (p<0,05). Показник ХС ЛПВЩ був вищим у пацієнтів із еутиреозом на 6% (p>0,05). Різниця між показниками ХС ЛПВЩ в обох групах є статистично не значимою.

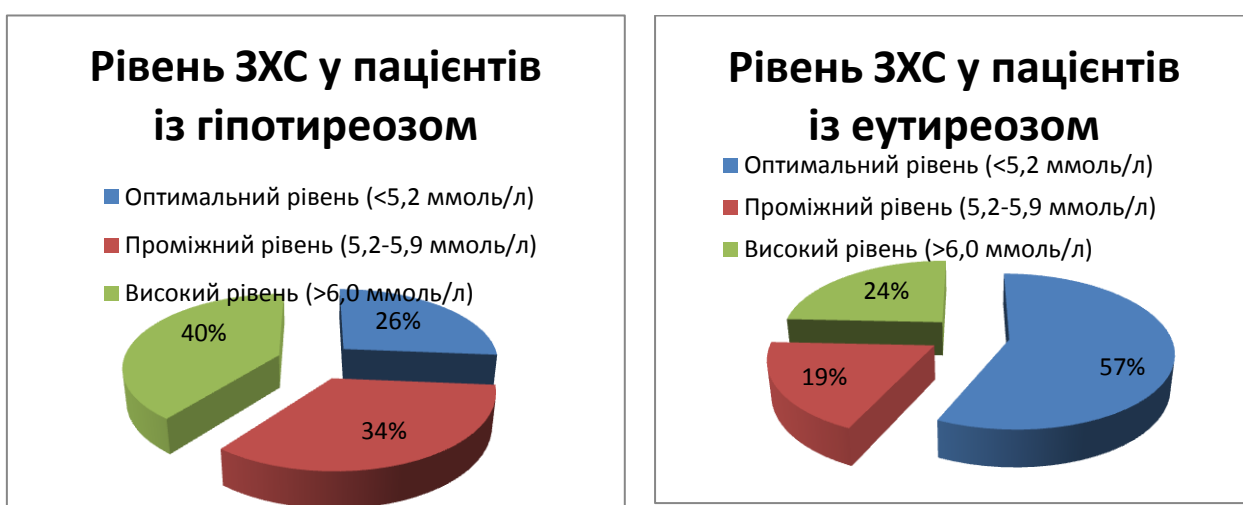
При проведенні кореляційного аналізу була виявлена від’ємна залежність між рівнем $T_{4в}$ і показниками ЗХС ($r=-0,24$, p<0,05) – зворотня слабка залежність, ТГ ($r=-0,35$, p<0,05) – зворотня залежність середньої сили. Також була підтверджена кореляція ТТГ із показниками ліпідного спектру: ЗХС ($r=+0,37$, p<0,05) – пряма залежність середньої сили, ТГ ($r=+0,31$, p<0,05) – пряма залежність середньої сили, ХС ЛПНЩ - ($r=+0,74$, p<0,05) – пряма сильна залежність.

Малюнок 3.3.1



У залежності від рівня ЗХС усі пацієнти були розподілені на три групи: <5,2 ммоль/л – оптимальний рівень, 5,2-5,9 ммоль/л – проміжний, >6 ммоль/л – високий. У пацієнтів із гіпотиреозом 10 жінок (26,3%) мали оптимальний рівень, 13 (34,2%) – проміжний і 15 (39,5%) – високий. Серед пацієнтів із еутиреозом оптимальний рівень мали 21 (56,8%) жінка, проміжний – 7 (18,9%), високий – 9 (24,3) (малюнок 3.3.2).

Малюнок 3.3.2



Із отриманих результатів можна зробити висновок, що серед пацієнтів із гіпотиреозом переважали жінки із високим рівнем ЗХС (39,5%), у той

час, як у контрольній групі більшу частину склали пацієнти із оптимальним рівнем ЗХС (56,8%).

Для оцінки ліпідного обміну в залежності від тривалості захворювання пацієнти із гіпотиреозом були розділені на 2 підгрупи: I підгрупа – стаж захворювання до 6 років (n=17), II підгрупа – стаж захворювання 6 і більше років (n=21). Залежність оцінювалась за показниками ЗХС і ТГ (таблиця 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Показники ліпідного обміну у пацієнтів із різною тривалістю гіпотиреозу

Група Показник	I підгрупа (n=17)	II підгрупа (n=21)	p
ЗХС	6,3±0,24	7,1±0,44	p>0,05
ТГ	1,28±0,13	1,88±0,24	p>0,05

Аналіз результатів показав, що у пацієнтів зі стажем захворювання 6 і більше років показники ЗХС (на 11,3%) і ТГ (на 31,9%) вищі, ніж у пацієнтів зі стажем захворювання менше 6 років. Проте різниця показників у досліджуваних підгрупах виявилась статистично не значимою (p>0,05).

Для вивчення змін ліпідів крові у пацієнтів із високо нормальними значеннями ТТГ, усі пацієнти із еутиреозом були розділені на дві підгрупи: до 1-ї підгрупи увійшли пацієнти із рівнем ТТГ=0,27-2,5 мкМО/мл (n=18); до 2-ї – 2,5-4,2 мкМО/мл (n=19) (таблиця 3.3.3, малюнок 3.3.3).

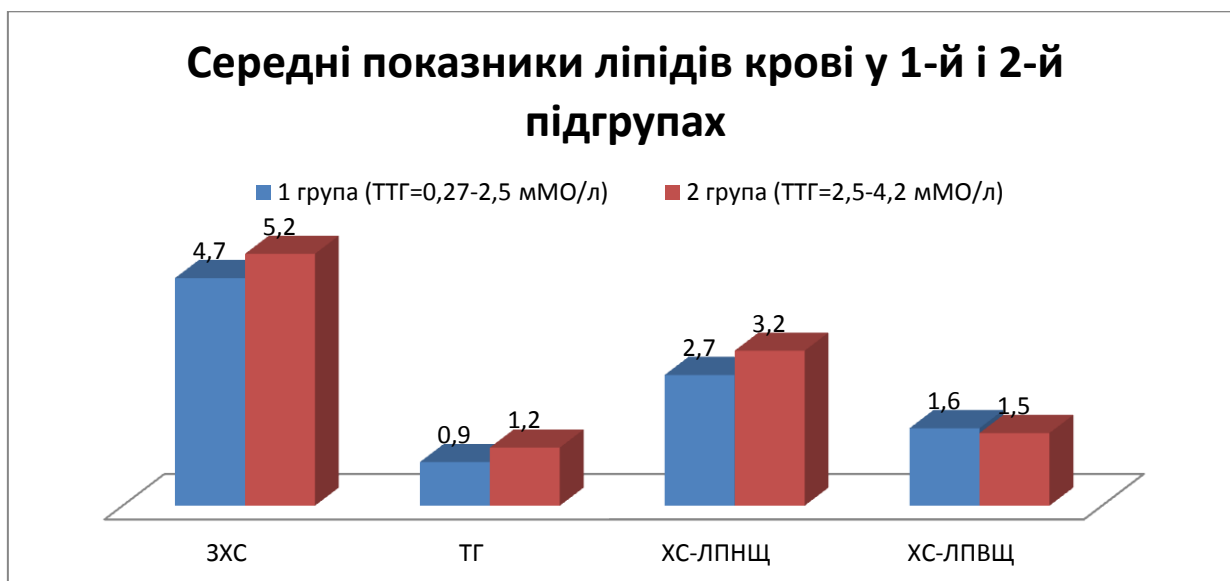
Таблиця 3.3.3

Показники ліпідів крові (M±m) у 1-й і 2-й підгрупах

Показник \ Групи	1 підгрупа (n=18)	2 підгрупа (n=19)	p
ЗХС	4,7±0,1	5,2±0,2	p<0,05
ТГ	0,9±0,1	1,2±0,2	p>0,05
ХС ЛПНЩ	2,7±0,1	3,2±0,1	p<0,05
ХС ЛПВЩ	1,6±0,1	1,5±0,1	p>0,05

У ліпідному спектрі отримали статистично значимі відмінності у кількості ЗХС, і ХС ЛПНЩ у осіб із рівнем ТГ 2,5-4,2 мкМО/мл порівняно із пацієнтами з рівнем ТГ<2,5 мкМО/мл (p<0,05).

Малюнок 3.3.3



Отже, у пацієнтів 2-ї підгрупи, порівняно із 1-ю підгрупою, показники ліпідограми вищі: ЗХС – на 9,6% (p<0,05), ХС ЛПНЩ – на 15,6% (p<0,05), ТГ – на 25% (p>0,05). Показник ХС ЛПВЩ був вищим у пацієнтів 1-ї підгрупи на 6,2% (p>0,05).

РОЗДІЛ 4

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

З метою вивчення особливостей функціонального стану ГБС і ліпідного обміну у пацієнтів із гіпофункцією ЩЗ, у дослідження було залучено 85 пацієнтів жіночої статі, у віці від 24 до 72 років, що проходили обстеження та лікування на базі КЗ «Центру первинної медико-санітарної допомоги №3», КЗ СОР «СОДЦ», КУ СМКЛ №4. Із них 45 жінок із встановленим діагнозом гіпотиреозу, середній вік $54,9 \pm 0,1$. Групу порівняння склали 40 жінок із еутиреозом, середній вік $51 \pm 0,3$. У віковій структурі обох груп переважали хворі вікової рамки 40-69 років.

Усім пацієнтам було проведено УЗД ОЧП, УЗД ЩЗ, УЗД ЖМ із жовчогінним сніданком, біохімічне дослідження крові, ліпидограма, оцінено гормональний статус ЩЗ.

Також, з метою вивчення сезонної динаміки звернень, гендерної і вікової структури пацієнтів, хворих на ЖКХ, було проаналізовано 416 історій хвороб пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні КУ СМКЛ №5 за 2013-2014 рр..

Серед них було 279 (67%) жінок і 137 (33%) чоловіків, що підтверджує дані інших досліджень про більшу поширеність ЖКХ серед жінок. У віковій структурі хворих на ЖКХ переважали пацієнти старше 50 років – 73,6%, проте частка пацієнтів молодого віку (до 50 років) також суттєва – 26,4%.

Підвищення захворюваності на ЖКХ у пацієнтів за 2013-2014 рр. спостерігалась у осінньо-зимовий період, дані щодо коливання захворюваності протягом року виявилися недостовірними.

Отже, суттєвий вплив на частоту виникнення ЖКХ мають: приналежність до жіночої статі, вік старше 50 років.

При аналізі УЗД ЩЗ в основній групі було встановлено, що серед пацієнтів із гіпотиреозом переважали гіперпластичні зміни ЩЗ (36%), а у

пацієнтів із еутиреозом – у 50% осіб не було патологічних змін ЩЗ, проте у 15% також виявлена гіперплазія ЩЗ.

Серед суб'єктивних скарг у групі пацієнтів із гіпотиреозом у 2 рази частіше відмічено скарги на загальну слабкість, біль та/або дискомфорт у правому підребер'ї, відчуття гіркоти у ротовій порожнині.

Серед супутніх захворювань в обох групах частими були патологія зі сторони ССС (ГХ, ІХС, дифузний кардіосклероз), зі сторони ШКТ (хронічний гастрит, гастродуоденіт, панкреатит). Такі супутні захворювання як ЦД 2 типу (у 2 рази) і ожиріння (у 2,2 рази) частіше зустрічались у пацієнтів хворих на гіпотиреоз.

При аналізі УЗД ОЧП патологію ГБС мали 37 (82,2%) пацієнтів із гіпотиреозом і 28 (70%) пацієнтів із еутиреозом. Частою патологією ГБС серед пацієнтів із гіпофункцією ЩЗ були: ДЖВЩ за гіпотонічним типом – 24 (53,3%), стеатогепатоз – 14 (31,1%) і ЖКХ – 12 (26,7%). Рідше зустрічались хронічний некалькульозний холецистит - 11 (24,4%) і 8 (17,8%) пацієнтів – без патології. В контрольній групі: 12 (30%) пацієнтів – УЗД без патології, 11 (27,5%) – стеатогепатоз, 9 (22,5%) - хронічний некалькульозний холецистит, 6 (15%) - ДЖВШ за гіпотонічним типом і лише 5 (12,5%) – ЖКХ. Таким чином, у пацієнтів із гіпотиреозом ДЖВШ за гіпотонічним типом виявляється на 75%, а ЖКХ на 58% частіше ніж у пацієнтів із еутиреозом.

За результатами УЗД ЖМ із жовчогінним сніданком була проаналізована скоротлива здатність ЖМ в обох групах. Зниження фракції викиду ($EF < 35\%$) спостерігалась у 24 (53,3%) пацієнтів із гіпотиреозом і лише у 6 (15%) із еутиреозом. У пацієнтів із еутиреозом на 34,4% частіше спостерігалась нормальна ($EF = 35-65\%$) скоротлива функція ЖМ. ДЖВШ за гіпертонічним типом ($EF > 65\%$) діагностовано у 5% пацієнтів із еутиреозом, у той час, як для пацієнтів із гіпофункцією ЩЗ вона є не характерною.

При дослідженні взаємозв'язку між скоротливою функцією ЖМ і рівнем гормонів ЩЗ, встановлено зворотній сильний зв'язок між рівнем ТТГ

і фракцією викиду ЖМ, коефіцієнт кореляції Спірмена $r=-0,74$. Не відмічено залежності скоротливої здатності ЖМ від рівня T_3 і T_4 .

Біохімічні маркери печінкових проб були вищі у пацієнтів із гіпотиреозом: загальний білірубін на 14,3%, АСТ на 3,4%, АЛТ на 9,7%, ЛФ на 3,4%, ГГТП на 9,4%. Проте статистично значимою ($p<0,05$) є лише різниця між рівнем білірубіну у даних групах.

Був доведений прямий слабкий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ і рівнем загального білірубіну у крові, коефіцієнт Спірмена склав $r=+0,29$, $p<0,05$.

Досліджуючи ліпідний спектр пацієнтів обох груп, було встановлено, що у пацієнтів із гіпотиреозом, порівняно із контрольною групою, показники ліпідограми вищі: ЗХС – на 32% ($p<0,005$), ХС ЛПНЩ – на 21% ($p<0,05$), ТГ на 35,6% ($p<0,05$). Показник ХС ЛПВЩ був вищим у пацієнтів із еутиреозом на 6% ($p>0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу була виявлена зворотня залежність між рівнем $T_{4в}$ і показниками ЗХС ($r=-0,24$, $p<0,05$) – зворотня слабка залежність, ТГ ($r=-0,35$, $p<0,05$) – зворотня залежність середньої сили. Також була підтверджена кореляція ТТГ із показниками ліпідного спектру: ЗХС ($r=+0,37$, $p<0,05$) – пряма залежність середньої сили, ТГ ($r=+0,31$, $p<0,05$) – пряма залежність середньої сили, ХС ЛПНЩ - ($r=0,74$, $p<0,05$) – пряма сильна залежність.

Аналізуючи рівень ЗХС, були зроблені висновки, що серед пацієнтів із гіпотиреозом переважали жінки із високим рівнем ЗХС - 39,5%, у той час, як у контрольній групі більшу частину склали пацієнти із оптимальним рівнем ЗХС - 56,8%, а високий мали лише 24,3%.

При дослідженні залежності ліпідного обміну від стажу захворювання на гіпотиреоз, різниця показників у досліджуваних підгрупах виявилась статистично не значимою ($p>0,05$).

З метою дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів із нормальним і висококонормальним рівнями ТТГ, усі пацієнти із еутиреозом

були розділені на дві підгрупи: до 1-ї підгрупи увійшли пацієнти із рівнем ТТГ=0,27-2,5 мкМО/мл, до 2-ї – 2,5-4,2 мкМО/мл. Результати показали, що у пацієнтів 2-ї підгрупи, порівняно із 1-ю підгрупою, показники ліпідограми вищі: ЗХС – на 9,6% ($p<0,05$), ХС ЛПНЦ – на 15,6% ($p<0,05$), ТГ – на 25% ($p>0,05$). Показник ХС-ЛПВЩ був вищим у пацієнтів 1-ї підгрупи на 6,2% ($p>0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Основний вплив на частоту розвитку ЖКХ мають: приналежність до жіночої статі, вік більше 50 років.
2. Серед патології ГБС у пацієнтів із гіпотиреозом ДЖВШ за гіпотонічним типом була виявлена у 53,3% випадків, що на 75% більше ніж у пацієнтів із еутиреозом.
3. Між скоротливою здатністю ЖМ і рівнем ТТГ існує зворотній сильний кореляційний зв'язок, коефіцієнт Спірмена $r=-0,74$, $p<0,05$.
4. У пацієнтів із гіпотиреозом показник загального білірубіну на 14,3% більший ніж у пацієнтів із еутиреозом ($p<0,05$).
5. Між рівнем загального білірубіну і рівнем ТТГ існує прямий слабкий кореляційний зв'язок, коефіцієнт Спірмена $r=+0,29$, $p<0,05$.
6. У жінок із гіпотиреозом середні рівні ЗХС на 32% ($p<0,05$), ХС ЛПНЩ на 21% ($p<0,05$), ТГ на 35,6% ($p<0,05$) вищі ніж у жінок без порушення функції ЩЗ.
7. Встановлена кореляційна залежність між рівнем гормонів ЩЗ і рівнем ліпідів крові. Між рівнем $T_{4в}$ і показниками ЗХС ($r=-0,24$, $p<0,05$) – зворотня слабка залежність, ТГ ($r=-0,35$, $p<0,05$) – зворотня залежність середньої сили. Також була підтверджена кореляція ТТГ із показниками ліпідного спектру: ЗХС ($r=+0,37$, $p<0,05$) – пряма залежність середньої сили, ТГ ($r=+0,31$, $p<0,05$) – пряма залежність середньої сили, ХС ЛПНЩ - ($r=0,74$, $p<0,05$) – пряма сильна залежність.
8. Не виявлено статистично значимої залежності між показниками ліпідограми і стажем захворювання.
9. При висококонормальних значеннях ТТГ у діапазоні 2,5-4,2 мкМО/мл ліпідний спектр крові характеризується більш високими значеннями ЗХС – на 9,6% ($p<0,05$), ХС ЛПНЩ – на 15,6% ($p<0,05$) порівняно із рівнем ТТГ=0,27-2,5 мкМО/мл.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В своїй практичній діяльності лікарі мають звертати пильну увагу на пацієнтів із гіпотиреозом, на фактори ризику та більшу ймовірність виникнення у них ЖКХ.
2. Установлена необхідність проведення УЗД ОЧП, УЗД жовчного міхура із жовчогінним сніданком у пацієнтів із гіпофункцією щитоподібної залози для виявлення патології гепатобіліарної системи на ранніх стадіях.
3. Особам із висококонормальним і високим рівнем ТТГ показане обов'язкове визначення ліпідного спектру крові для раннього виявлення порушень, їх профілактики і корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Борисова, А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей/ А.Е. Борисов. – СПб.- 2003.
2. Будневский, А. В. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания/ А. В. Будневский, Т. И. Грекова, В. Т. Бурлачук. - М. - 2003.
3. Булдакова, Т.И. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни /Т.И. Булдакова, Н.В. Екимова, Е.В. Игнатъева // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. - Т.XVI, №3. - С.105- 107.
4. Вахрушев, Я.М. Печень и гормоны / Я.М. Вахрушев, В.В.Трусов, Н.А.Виноградов. — Ижевск, 1992. — 112 с.
5. Вахрушев, Я.М. Роль гормонов в развитии желчнокаменной болезни/ Я.М.Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. - №2. -С. 57-61.
6. Вовк Е. И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового?/ Е. И. Вовк// Лечащий врач. Гастроэнтерология. – 2011. – №2. – С. 58–65.
7. Гайдаев Ю.О. Состояние эндокринологической службы Украины в 2010 г. и подходы к развязке проблемных вопросов/ Ю.О. Гайдаев, Р.О. Моисеенко // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 2 (8). – С. 13–17.
8. Галкин В. А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов билиарной патологии / В. А. Галкин // Терапевтический архив. – 2003. – № 1. – С. 6–9.
9. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперина, П. С. Ветшева. – М. : Видар, 2006. – 561 с.
10. Гойда С. М. Тенденції поширеності жовчнокам'яної хвороби серед населення України / С. М. Гойда // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 4. – С. 112–113.
11. Григорьева И. Н. Липиды, липопротеиды и дополнительные факторы риска желчнокаменной болезни (эпидемиологическое исследование):

- автореф. дис. д—ра мед. наук / И. Н. Григорьева.— Новосибирск, 2001.—36 с.
12. Эрдес С. И. Дискинезии желчевыводящих путей у детей: диагностика и современная терапия / С. И. Эрдес // Педиатрия. – 2006.– № 2. – С. 65–69.
 13. Екимова, Н.В. К этиопатогенезу желчнокаменной болезни и холестероза желчного пузыря / Н.В. Екимова, В.Б. Лифшиц, В.Г. Субботина // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - том 5. - № 3. – С. 337- 341.
 14. Ждан В.М. Гастроентерологія в практиці сімейного лікаря/ В.М. Ждан, М.Ю. Бабаніна, О.Є. Кітура. - Полтава. – 2010. – С. 96-97.
 15. Запруднов А. М. Заболевания билиарного тракта у детей: аномалии развития, дисфункциональные расстройства / А. М. Запруднов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 5. – С. 36–42.
 16. Иващенко, А. В. Некоторые вопросы эпидемиологии желчнокаменной болезни у пациентов молодого возраста в свете 20-летнего опыта лапароскопической хирургии/ А. В. Иващенко// Клиническая хирургия. – 2012 г. - №10. – С. 48
 17. Ильченко А. А. Диагностика билиарных дисфункций в условиях поликлиники и их коррекция / А. А. Ильченко // Поликлиника. – 2009. – № 5. – С. 42–47.
 18. Ильченко, А.А. Желчнокаменная болезнь / А.А.Ильченко. – ООО «Анахарсис». - 2004.
 19. Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко // Терапевт. арх. — 2004. — № 2. — С. 75—78.
 20. Каджарян, В. Г. Оценка состояния липидного обмена при дисфункции щитовидной железы/ В. Г. Каджарян, А. И. Мельник, П. П. Бидзиля// Запорожский медицинский журнал. – 2014. - №1 (82). – С. 20-22.

21. Коровина Н. А. Холепатии у детей и подростков / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова. – М. : ИД Медпрактика. - 2003. – С. 68
22. Лазебник Л. Б. Диспансеризация в гастроэнтерологии / Л. Б. Лазебник, Э. Я. Селезнева // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 5. – С. 134–138.
23. Лазебник, Л.Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы / Л.Б. Лазебник, А.А. Ильченко // Терапевтический архив – 2005. – Т.77. - №2. – С.5-9.
24. Майстренко, А.И. Холедохолитиаз/А.И. Майстаренко, В.В, Стукалов. - СПб., 2000.
25. Меньшикова, В. В. Гастроинтестинальные гормоны / В.В. Меньшикова. — М., 1978. — С. 123.
26. Мозалев В. Г. Акустическая неоднородность эхографического изображения полости желчного пузыря при заболеваниях желчевыводящей системы у детей / В. Г. Мозалев, В. Г. Сапожников, О. В. Семенова // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 3 – С. 115–117.
27. Москаленко, В. Ф. Біостатистика / В. Ф. Москаленко, О.П. Гульчій, М.В. Голубчиков .– К. : Книга плюс. - 2009. – С.184.
28. Назарко, Н. М. Реабілітація осіб молодого віку з дисфункцією жовчного міхура та наявністю біліарного сладжу/ Н. М. Назарко. – Київ. - 2015. – С. 15.
29. Назаренко, П. М. Хирургические и эндоскопические методы лечения заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки и их клинико-анатомическое обоснование / П. М. Назаренко, Ю. В. Канищев, Д. П. Назаренко. – Курск. - 2005. – С. 143.
30. Петрова, Л.И. Клинико-патогенетические особенности функциональных и воспалительных заболеваний желчевыводящих путей при деформациях желчного пузыря /Л.И. Петрова // Автореф. дисс. канд. мед. наук. - 2004.

31. Рымар, О. Д. Диагностическая ценность определения липидов крови при высококонормальных и субклинических уровнях тиреотропного гормона для профилактики и лечения нарушений липидного обмена/ О. Д. Рымар, С. В. Мустафина, Г. И. Симонова// Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. - №4
32. Сагдатова, А. А. Основные факторы риска желчекаменной болезни/ А. А. Сагдатова, Ш. З. Загидуллин, Э. Ф. Аглетдинов. – Уфа. - 2010
33. Селиверстов, П.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение/ П.В. Селиверстов, Т.А. Скворцова, Л.М. Тетерина // Врач. - 2012. - №3. – С. 9.
34. Слесаренко, М.А. Эндоскопическая хирургия/ М. А. Слесаренко, М. Б. Коссович. – Москва. - 2001. - №5. – С. 48-49.
35. Стефанюк, В. Д. Біліарний сладж – передстадія жовчнокам'яної хвороби / В. Д. Стефанюк, І. В. Стахів, І. В. Тихоненко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 42–44.
36. Строев, Ю. И. Аутоиммунный тиреоидит и желчекаменная болезнь (к 100-летию открытия болезни Хасимото)/ Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов//Актуальные проблемы хирургических заболеваний. – Санкт-Петербург. – С. 494.
37. Сучкова, Е.В. Применение эсенциале и холагогума в профилактике холелитиаза при жировом гепатозе с сопутствующим холециститом / Е.В. Сучкова // Автореф. дис. канд. мед. наук. - 2003.
38. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы. Проблемы эндокринологии / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. – К.: Высшая наука. - 2011. – С. 7–14.
39. Шутова Е. В. Особенности клинического течения и биохимические маркеры желчнокаменной болезни у детей/ Е. В. Шутова// Перинатология и педиатрия. – 2014. – 2 (58). – С. 119–122.

40. Щербиніна М. Б. Взаємозв'язок функціональних біліарних розладів та стану вегетативної нервової системи / М. Б. Щербиніна, Е. І. Литвяк // Гастроентерологія. – 2004. – № 35. – С. 130–135.
41. Щербиніна М. Б. Розподіл біліарної патології в поєднанні з іншими захворюваннями органів травлення за статтю та віком пацієнтів/ М. Б. Щербиніна, В. М. Гладун, А. М. Буренко// Сімейна медицина. – 2010. – №2. – С. 102–106.
42. Щербиніна Н. Б. Біліарна патологія у молодому віці: медико—соціальна характеристика пацієнтів / Н. Б. Щербиніна, В. М. Гладун// Новости медицины и фармации. — 2010. — № 19 (342). —С. 14—15.
43. Щербиніна Н. Б. Епідеміологічний аналіз поширеності та захворюваності на жовчнокам'яну хворобу в Україні / Н. Б. Щербиніна, М. І. Бабець // Охорона здоров'я в Україні. — 2008. — № 1 (29). — С. 67—71.
44. Якушенко, М. Н. Система етапного лікування захворювань жовчевиводящих путей у дітей: учеб. – метод. пособие / М. Н. Якушенко, А. Х. Шакова, Л. А. Теммоява. – Нальчик, 2007. – 88 с.
45. K. O. Adeniyi, O. O. Ogunkeye, S. S. Senok, and F. V. Udoh, “Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties of the bladder muscle,” *Acta Physiologica Hungarica*, vol. 82, no. 1, pp. 69–74, 1994
46. B. G. Allen and M. P. Walsh, “The biochemical basis of the regulation of smooth-muscle contraction,” *Trends in Biochemical Sciences*, vol. 19, no. 9, pp. 362–368, 1994.
47. Ashizawa K. Metabolic cardiovascular risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism / Ashizawa K., Imaizumi M., Usa T. Tominaga T. et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 72 (5). –P. 698–695.
48. D. J. Beech, “Actions of neurotransmitters and other messengers on Ca^{2+} channels and K^{+} channels in smooth muscle cells,” *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 73, no. 2, pp. 91–119, 1997

49. Boekholdt, S. M., Titan S. M., Wiersinga W. M. et al.: Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPICNorfolk prospective population study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010;72: 404–410
50. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526–534.
51. Cicala M, Habib FI, Fiocca F, Pallotta N, Corazziari E. Increased sphincter of Oddi basal pressure in patients affected by gall stone disease: a role for biliary stasis and colicky pain? *Gut*. 2001;48:414–417
52. Colton, J.B. Quality indicators, including complications, of ERCP in community setting: a prospective study / J.B. Colton, C.C. Curran // *Gastrointest.Endosc.*-2009. - Vol. 70. (3). - P. 457-467.
53. 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.
54. R. L. Duret and P. A. Bastenie, “Intestinal disorders in hypothyroidism—clinical and manometric study,” *The American Journal of Digestive Diseases*, vol. 16, no. 8, pp. 723–727, 1971.
55. G. L. Eastwood, L. E. Braverman, E. M. White, and T. J. Vander Salm, “Reversal of lower esophageal sphincter hypotension and esophageal aperistalsis after treatment for hypothyroidism,” *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 4, no. 4, pp. 307–310, 1982.
56. V. P. Fomin, B. E. Cox, and R. Ann Word, “Effect of progesterone on intracellular Ca^{2+} homeostasis in human myometrial smooth muscle cells,” *American Journal of Physiology*, vol. 276, no. 2, part 1, pp. C379–C385, 1999.
57. R. Gärtner, “Subclinical hyperthyroidism—does it have to be treated?” *MMW-Fortschritte der Medizin*, vol. 146, no. 39, pp. 37–39, 2004.

58. Gender and metabolic differences of gallstone diseases/ H. Sun, H. Tang, S. Jiang, L. Zeng, E. Q. Chen, T. Y. Zhou, Y. J. Wang// *World J Gastroenterol.* – 2009. – 15 (15). – P. 1886–1891.
59. S. Goto, D. F. Billmire, and J. L. Grosfeld, “Hypothyroidism impairs colonic motility and function. An experimental study in the rat,” *European Journal of Pediatric Surgery*, vol. 2, no. 1, pp. 16–21, 1992.
60. *Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science* / D. Grundy, E. D. Al-Chaer, Q. Aziz [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1391–1411.
61. H. Heuer and T. J. Visser, “Minireview: pathophysiological importance of thyroid hormone transporters,” *Endocrinology*, vol. 150, no. 3, pp. 1078–1083, 2009.
62. J. Huang Nationwide epidemiological study of severe gallstone disease in Taiwan / J. Huang, C. H. Chang, J. L. Wang [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2009.—Vol. 22, N 9. — P. 117—119.
63. Inkinen J, Sand J, Arvola P, Pörsti I, Nordback I. Direct effect of thyroxine on pig sphincter of Oddi contractility. *Dig Dis Sci.* 2001;46:182–186.
64. J. Jansen, E. C. H. Friesema, C. Milici, and T. J. Visser, “Thyroid hormone transporters in health and disease,” *Thyroid*, vol. 15, no. 8, pp. 757–768, 2005.
65. H. Johansson, “Gastrointestinal motility function related to thyroid activity. An experimental study in the rat,” *Acta Chirurgica Scandinavica*, vol. 359, pp. 1–88, 1966.
66. Joshi, RM. Choledocholithiasis: endotherapy versus surgery / RM Joshi, TS Shetty, DR Adhikari, R Singh, SV Prabhu, SR Hanamshetti // *Int Surg.* – 2010. – Apr-Jun; 95(2) :95-9.
67. *Applied Principles of Neurogastroenterology: Physiology/Motility Sensation* / J. E. Kellow, F. Azpiroz, M. Delvaux [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1412–1420.

68. K. Kowalewski and A. Kolodej, "Myoelectrical and mechanical activity of stomach and intestine in hypothyroid dogs," *American Journal of Digestive Diseases*, vol. 22, no. 3, pp. 235–240, 1977.
69. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation/ M. Krawczyk, D. Q. Wang, P. Portincasa, F. Lammert// *Semin Liver Dis.* – 2011. – 31. – P. 157–172.
70. Cholesterol crystal morphology in acalculous gallbladder disease / K. Landi, J. Sinard, J. M. Crawford [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2003. – № 36. – P. 364–366.
71. J. Laukkarinen, P. Kööbi, J. Kalliovalkama et al., "Bile flow to the duodenum is reduced in hypothyreosis and enhanced in hyperthyreosis," *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 14, no. 2, pp. 183–188, 2002
72. J. Laukkarinen, J. Sand, R. Saaristo et al., "Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism?" *Surgery*, vol. 133, no. 3, pp. 288–293, 2003.
73. J. Laukkarinen, J. Sand, S. Aittomäki et al., "Mechanism of the prorelaxing effect of thyroxine on the sphincter of Oddi," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 37, no. 6, pp. 667–673, 2002.
74. Lee S. P. Role of gallbladder mucos hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones / S. P. Lee, J. T. La Mont, M. C. Carey // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 67. – P. 1712–1723.
75. Liberopoulos, E. N., Elisaf M. S. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones (Athens)*. 2002; 1 (4):218–223.
76. Polypoid lesions of the gallbladder: disease spectrum with pathologic correlation / V. M. Mellnick, C. O. Menias, K. Sandrasegaran [et al.] // *Radio Graphics.* – 2015. – T. 35, № 2. – C. 387–399.
77. W. R. Middleton, "Thyroid hormones and the gut," *Gut*, vol. 12, no. 2, pp. 172–177, 1971.
78. L. J. Miller, C. A. Gorman, and V. L. W. Go, "Gut-thyroid interrelationships," *Gastroenterology*, vol. 75, no. 5, pp. 901–911, 1978.

79. Nakai K. Inhibition of cholesterol crystallization under bilirubin deconjugation: partial characterization of mechanisms whereby infected bile accelerates pigment stone formation / K. Nakai, S. Tazuma, T. Nishioka [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2003. – № 1632. – P. 48–54.
80. Nikolaeva A.V. Lipid metabolism and functional status of the kidney in hypothyroid patients depending on the phase of disease/ A.V. Nikolaeva, L.T. Pimenov. // *Ter Arkh*. – 2009. – Vol.74. – P. 20–23.
81. Clinical relevance of thyroid dysfunction in human haematopoiesis: Biochemical and molecular studies / P.M. Piotr, K. Grymuls, E. Paczkowska, M. Baskiewicz-Matuk. // *Eur. J. Endocrinol*. – 2010. – Vol. 162 (2). – P. 295–305.
82. Pucci, E., Chiovato L., Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2000; 24(Suppl 2): 109–112.
83. Reshetnyak V. I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis/ V. I. Reshetnyak// *World J Hepatol*. – 2012. – 4 (2). – P. 18–34
84. D. R. Salter, C. M. Dyke, and A. S. Wechsler, “Triiodothyronine (T3) and cardiovascular therapeutics: a review,” *Journal of Cardiac Surgery*, vol. 7, no. 4, pp. 363–374, 1992
85. Samosyuk N. I. Some of the structural and functional features of the autonomic nervous system and diagnosis in clinical practice in the treatment and rehabilitation of patients from diverse backgrounds with vegetative violations / N. I. Samosyuk, I. Z. Samosyuk, E. N. Chuhraeva // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – № 5 (3). – C. 103–165.
86. Sand, H. Tainio, and I. Nordback, “Peptidergic innervation of human sphincter of Oddi,” *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 39, no. 2, pp. 293–300, 1994.

87. J. Sand, P. Arvola, and I. Nordback, "Calcium channel antagonists and inhibition of human sphincter of Oddi contractions," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 40, no. 12, pp. 1394–1397, 2005.
88. J. Sand, P. Arvola, I. Pörsti et al., "Histamine in the control of porcine and human sphincter of Oddi activity," *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 12, no. 6, pp. 573–579, 2000.
89. J. Sand, P. Arvola, V. Jäntti et al., "The inhibitory role of nitric oxide in the control of porcine and human sphincter of Oddi activity," *Gut*, vol. 41, no. 3, pp. 375–380, 1997.
90. P. Sandblom, W. L. Voegtlen, and I. C. Ivy, "The effects of CCK on the choledochoduodenal mechanism (sphincter of Oddi)," *American Journal of Physiology*, vol. 113, pp. 175–180, 1935.
91. Shin, D. — J., Osborne T. F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 34114–34118.
92. M. Sipahi, A novel approach for differentiating etiology of gallstone formation: sistocholedochal angle / M. Sipahi, M. F. Erkoç, H. I. Serin [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2015. – Vol. 19, № 6. – C. 1063–1067.
93. Staub, J. J., Althaus B. U., Engler H. et al. Spectrum of subclinical and ouvert hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med.* 1992; 92: 631–642.
94. Tan, K. C., Shiu S. W., Kung A. W. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 140–143.
95. M. Wakasugi, T. Noguchi, Y. I. Kazama, Y. Kanemaru, and T. Onaya, "The effects of sex hormones on the synthesis of prostacyclin (PGI₂) by vascular tissues," *Prostaglandins*, vol. 37, no. 4, pp. 401–410, 1989.

96. Walton, K. W., Scott P. J., Dykes P. W., Davies J. The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction.II. Alterations of the metabolism and turnover of ¹³¹I-low-density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis.Clin. Sci. 1965; 29: 217–224.
97. Zambon, A., Bertocco S., Vitturi N. et al. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins. Biochem. Soc. Trans. 2003; 31: 1070–1074.