

**Abstract**

**D. O. Zhaldak,**  
**O. K. Melekhovets,**  
**V. F. Orlovskiy,**  
*Sumy State University,*  
*2, Rymkogo-Korsakova Str,*  
*Sumy, 40007, Ukraine*

**PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AT A YOUNG AGE**

**Introduction.** Metabolic misbalance of hormones and pathogenic processes of hypothyroidism course the development of nonalcoholic fatty liver disease which is the major chronic disease of the liver and leads to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The purpose of the research was to estimate predictors of development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with hypothyroidism at a young age.

**Materials and methods.** The study involved 63 patients with hypothyroidism who for the first time addressed a general practitioner; etiological factor of the disease was not considered. The main criterion of group distribution was age of the patients and three groups were formed: 1<sup>st</sup> group – 18 patients aged  $23 \pm 5$  years, 2<sup>nd</sup> group – 24 patients aged  $37 \pm 7$  years and 3<sup>rd</sup> group – 21 patients aged  $52 \pm 8$  years. All patients were studied for blood lipid profile and blood chemistry. All patients had an ultrasound study of the thyroid gland and abdominal organs plus choleretic breakfast.

**Results and discussion.** The study found that 100 % of patients in 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups had manifestations of dyslipidemia, whereas at 1<sup>st</sup> group this criterion was found only in 44,4 % (8 patients). Signs of cytolysis were observed only in patients of 2<sup>nd</sup> group (3 patients – 4.7 % of the total number of investigated) and in patients of 3<sup>rd</sup> group (7 patients – 11 % of the total number of investigated). Increased level of GGT most of all was found in patients of 3<sup>rd</sup> group – 5 people (8 % of the total number of investigated). After ultrasound investigates we got the following results: 1<sup>st</sup> group – 100 % of all patients had dysmorphism of gallbladder and biliary dyskinesia on hypotonic type – bile ejection fraction averaged 20–30 %, including 3 patients (16 %) that had signs of fatty liver, degree I; patients of 2<sup>nd</sup> group had signs of chronic cholecystitis with symptoms of biliary dyskinesia on hypotonic type (bile ejection fraction averaged 30 %) – 13 patients, signs of fatty liver first degree – 5 patients, signs of fatty liver second degree – 4 patients, hepatosplenomegaly – 2 patients, 3 patients had sings of chronic calculous cholecystitis; patients of 3<sup>rd</sup> group had signs of fatty liver, degree I – 13 patients, fatty liver, degree II – 5 patients, 3 patient had chronic cholecystitis with symptoms of biliary dyskinesia of hypotonic type (bile ejection fraction was 20 %), hepatosplenomegaly – 5 patients and 5 patients had sings of chronic calculous cholecystitis.

**Conclusions.** Signs of biliary dyskinesia are diagnosed in patients with hypothyroidism at a young age, because of the low content of thyroid hormones in the blood. Without hormone replacement therapy and symptomatic treatment, signs of steatohepatosis develop and further it will cause nonalcoholic fatty liver disease. That's why bili-

ary dyskinesia can be used as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in patients with hypothyroidism at a young age.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, biliary dyskinesia, hypothyroidism, dyslipidemia, predictors.

**Corresponding author:** [dashalukyanyenko@gmail.com](mailto:dashalukyanyenko@gmail.com)

#### Резюме

Д. О. Жалдак,

О. К. Мелеховець,

В. Ф. Орловський,

Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова,  
2, м. Суми, Україна, 40007

#### ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ В МОЛОДОМУ ВІЦІ

Метаболічний дисбаланс гормонів та патогенетичні механізми перебігу гіпотиреозу призводять до розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки. Метою нашого дослідження було оцінити предиктори розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на гіпотиреоз в молодому віці. При дослідженні 63 пацієнтів було встановлено, що незалежно від вікового критерію, всі пацієнти при проведенні ультразвукового дослідження органів черевної порожнини з жовчогінним сніданком з оцінкою фракції викиду жовчі мали ознаки дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом. У осіб молодого віку без замісної гормонотерапії та симптоматичного лікування при прогресуванні захворювання дискінезія жовчовивідних шляхів призводить до розвитку стеатогепатозу, а в подальшому й до неалкогольної жирової хвороби печінки. Тому, дискінезія жовчовивідних шляхів може бути використана як предиктор розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у молодому віці.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпотиреоз, дисліпідемія, дискінезія жовчовивідних шляхів, предиктори.

#### Резюме

Д. А. Жалдак,

О. К. Мелеховець,

В. Ф. Орловський,

Сумської державний університет,  
вул. Римського-Корсакова,  
2, м. Суми, Україна, 40007

#### ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Метаболический дисбаланс гормонов и патогенетические механизмы протекания гипотиреоза приводят к развитию неалкогольной жировой болезни печени. Целью нашего исследования была оценка предикторов развития неалкогольной жировой болезни печени у больных с гипотиреозом в молодом возрасте. При исследовании 63 пациентов было установлено, что независимо от возрастного критерия, все пациенты при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости с желчегонным завтраком с оценкой фракции выброса желчи имели признаки дискинезии желчевыводящих путей за гипотоническим типом. У лиц молодого возраста без заместительной гормонотерапии и симптоматического лечения при прогрессировании заболевания дискинезия желчевыводящих путей приводит к развитию стеатогепатоза, а в последующем – неалкогольной жировой болезни печени. Поэтому, дискинезия желчевыводящих путей может быть использована как предиктор развития неалкогольной жировой болезни печени в молодом возрасте.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, гипотиреоз, дислипидемия, дискинезия желчевыводящих путей, предикторы.

**Автор, відповідальний за листування:** [dashalukyanyenko@gmail.com](mailto:dashalukyanyenko@gmail.com)



**Вступ**

Сьогодні, зростання захворювань, в основі яких лежать метаболічні порушення, відбувається у геометричній прогресії. Ускладнюється перебіг таких захворювань наявністю коморбідних станів. Так, метаболічний дисбаланс гормонів та патогенетичні процеси перебігу гіпотиреозу призводять до розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка є основним хронічним захворюванням печінки та призводить до розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [1; 2]. Для підтвердження діагнозу НАЖХП необхідне гістологічне обстеження, а тому і дані про розповсюдженість захворювання відрізняються і іноді можливо не відповідають дійсності. Так, у США поширеність НАЖХП серед захворювань печінки вийшла на перше місце і становить 20–30 % [3]. Дослідження, які проведені в Італії та Японії, показали, що жирова дистрофія печінки діагностується від 3 до 58 % хворих [4]. Поширеність НАЖХП на фоні синдрому інсулінорезистентності (ІР) у світовому масштабі може становити до 10 %, т. б. 600 мільйонів людей [5]. Ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та гіперліпідемія окремо чи в поєднанні найчастіше спричиняють розвиток НАЖХП, оскільки усі ці патологічні стани об'єднують синдром ІР [6]. НАЖХП у хворих на ожиріння виявляють у 4,6 рази частіше, ніж у популяції [7]. Серед хворих на НАЖХП переважають жінки (65–83 %), віком на момент діагностики 50 років. Незважаючи на відсутність вітчизняних статистичних даних, можна припустити, що у 2/3 хворих на ЦД є НАЖХП. За даними клініки пропедевтики внутрішніх хвороб, гастроентерології та гепатології ім. В.Х.Василенко, частка стеатогепатиту в структурі хронічних захворювань печінки, при яких необхідно виконувати пункційну біопсію, склала 52 %, а при захворюваннях печінки неучтненої етіології – 68 % [8]. Тим не менш, в останні роки спостерігається тенденція до виявлення НАЖХП у осіб до 30 років, як супутнього захворювання.

**Мета дослідження** – оцінка предикторів розвитку НАЖХП у хворих на гіпотиреоз в молодому віці.

**Матеріали та методи дослідження.** Було досліджено 63 хворих з діагнозом гіпотиреоз, які звернулись вперше до лікаря загальної практики, етіологічний чинник захворювання не враховувався. Основним критерієм для розподілу на групи став вік хворих. Пацієнти утворили

такі групи: 1-ша група – 18 пацієнтів віком  $23 \pm 5$  років, 2-га група – 24 пацієнти віком  $37 \pm 7$  років та 3-тя група – 21 пацієнт віком  $52 \pm 8$  років. Гіпотиреоз був підтверджений визначенням гормонів крові – тиреотропний гормон (ТТГ)  $\geq 10$  мМО/мл, вільний тироксин (Т4)  $\leq 10$  пмоль/л. Всім хворим було проведено дослідження ліпідного профілю крові з визначенням загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та індексу атерогенності (ІА), який розраховувався за наступною формулою:  $IA = (3X - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ . Для оцінки функціонального стану печінки досліджували рівень сироваткових гамма-глутаміл-трансферази (ГГТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину та його фракцій, загального білка. Визначення ліпідних та біохімічних показників проводили в сироватці венозної крові. Всі лабораторні дослідження проводились за загальноприйнятими методиками. Обов'язковим було проведення ультразвукового дослідження (УЗД) щитоподібної залози (ЩЗ) та органів черевної порожнини (ОЧП) з жовчогінним сніданком. За даними УЗД ступінь стеатозу печінки виставлявся за такими критеріями: жировий гепатоз I ступеня – тканина печінки дифузно потовщена, скудний судинний малюнок, розміри правої долі 15–17 см; жировий гепатоз II ступеня – тканина печінки дифузно потовщена, скудний судинний малюнок, розміри правої долі 17–19 см, поява ефекту дорсального затухання ехосигналу; жировий гепатоз III ступеня – тканина печінки дифузно потовщена, розміри правої долі печінки більше 19 см, повний ефект дорсального затухання ехосигналу, при якому край печінки практично не візуалізується, виражене збіднення судинного малюнку, при якому навіть великі судини погано візуалізуються (печінка як «крізь молоко»). УЗД ОЧП проводили на апараті TOSHIBA "NEMIOXG", Японія, використовували мультичастотний конвексний датчик з частотою від 3,5 до 5 МГц (домінуюча – 4,2 МГц). Дослідження жовчного міхура (ЖМ) включало визначення його довжини, ширини, товщини стінки, наявності конкрементів, деформації ЖМ, виявлення застою та згущення жовчі («сладж-синдром»). Про скоротливу функцію ЖМ робили висновки за даними його об'єму натще і після жовчогінного сніданку. Спочатку проводилась первинна ехографія ЖМ із визначенням оптимальної проекції, для 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. За даними авторів, в нормі, та з урахуванням застосованого харчового подразника, жовчний міхур повинен скоротитися на 35 – 65 % від вихідного об'єму [9].

Вимірювання об'єму жовчного міхура здійснювали автоматично ультразвуковою системою TOSHIBA "NEMIO XG" (Рисунок 1).



а)



б)

Рисунок 1 – Ультрасонографія жовчного міхура до (а) та після (б) жовчогінного сніданку (EF = 65 %)



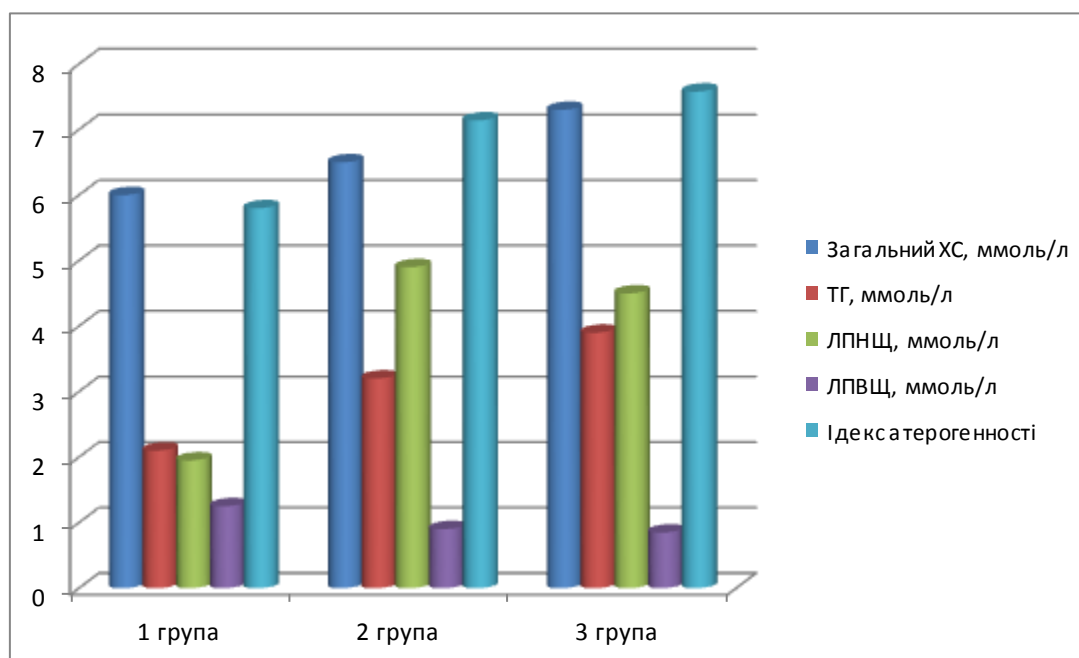
Клінічні спостереження були проведені на базі поліклінічного та терапевтичного відділень КУ «СМКЛІ №1», КУ «Центру первинної медико-санітарної допомоги №3».

**Результати дослідження.** Серед обстежених пацієнтів, середній вік яких становив  $39 \pm 21$  років, жінок було 36 (57,1%), чоловіків – 27

(42,9%). У таблиці 1 представлено результати ліпідограми обстежених пацієнтів. При оцінці ліпідного складу крові, було встановлено, що у 100% випадків пацієнти 2-ї та 3-ї груп мали прояви дисліпідемій, тоді як у пацієнтів 1-ї групи цей критерій було виявлено лише у 44,4% (8 пацієнтів) (Рисунок 2).

**Таблиця 1 – Результати ліпідограми груп обстежених хворих**

Показник	1 група (n = 18)	2 група (n = 24)	3 група (n = 21)
Вік пацієнтів, років	$23 \pm 5$	$37 \pm 7$	$52 \pm 8$
ХС, ммоль/л	$5,8 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,4$	$6,2 \pm 1,1$
ТГ, ммоль/л	$2,0 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,8$
ЛПНЩ, ммоль/л	$1,85 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,4$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,05 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$	$0,76 \pm 0,09$
Індекс атерогенності	$5,65 \pm 0,15$	$6,67 \pm 0,47$	$7,09 \pm 0,49$



**Рисунок 2 – Показники ліпідограми груп обстежених хворих**

При дослідженні біохімічного аналізу крові (таблиця 2) ознаки цитолізу спостерігались лише у пацієнтів 2-ї групи (3 пацієнти – 4,7% від загальної кількості досліджуваних) та у пацієнтів 3-ї групи (7 пацієнтів – 11% від загальної кількості досліджуваних). Збільшення рівня ГГТ найбільше всього було виявлено у пацієнтів 3-ї групи – 5 осіб (8% від загальної кількості досліджуваних) (Рисунок 3). Суттєвих змін в показниках рівня загального білірубіну та загального білку не було відмічено.

За результатами УЗД ОЧП виявлено, що 100% пацієнтів 1-ї групи мали дисморфізм жо-

вчного міхура та дискінезію жовчовивідних шляхів (ДЖВШ) за гіпотонічним типом, серед яких 3 пацієнти (5% від загальної кількості досліджуваних) мали ознаки жирового гепатозу I ступеня; у пацієнтів 2-ї групи були виявлені ознаки хронічного холециститу з явищами ДЖВШ за гіпотонічним типом – 13 пацієнтів (21%), ознаки жирового гепатозу I ступеня – 5 пацієнтів (8%), ознаки жирового гепатозу II ступеня – 4 пацієнтів (6%), гепатоспленомегалії – 2 пацієнтів (3%), ознаки хронічного калькульозного холециститу – 3 пацієнтів (13%), ознаки диморфізму ЖМ – 10 пацієнтів (15%);

Таблиця 2 – Результати функціонального стану печінки

Показник	АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	ГГТ, Од/л	Загальний біліру- бін, ммоль/л	Загальний білок, г/л
1 група (n = 18)	29 ± 5	24 ± 7	17 ± 39	14,07 ± 2,98	74,22 ± 2,24
2 група (n = 24)	51 ± 8	40 ± 2	46 ± 5	18,21 ± 1,44	69,21 ± 1,76
3 група (n = 21)	60 ± 14	42 ± 4	63 ± 27	19,45 ± 1,23	66,54 ± 0,14

**Примітка.** Наявність кореляційного зв'язку в групах між рівнем ЛПНЩ та АЛТ (1 група –  $r = 0,779$  – зв'язок прямий, сильний,  $p < 0,05$ ; 2 група –  $r = 0,838$  – зв'язок прямий, сильний,  $p < 0,05$ ; 3 група –  $r = 0,868$  – зв'язок прямий, сильний,  $p < 0,05$ ), ЛПНЩ та АСТ (1 група –  $r = 0,869$  – зв'язок прямий, сильний,  $p < 0,05$ ; 2 група –  $r = 0,887$  – зв'язок прямий, сильний,  $p < 0,05$ ; 3 група –  $r = 0,973$  – зв'язок прямий, сильний,  $p < 0,05$ ), ЛПНЩ та ГГТ (1 група –  $r = 0,853$  – зв'язок прямий, сильний,  $p < 0,05$ ; 2 група –  $r = 0,889$  – зв'язок прямий, сильний,  $p < 0,05$ ; 3 група –  $r = 0,862$  – зв'язок прямий, сильний,  $p < 0,05$ ) свідчить про те, що при збільшенні рівня ЛПНЩ в крові, явища цитоліз стають більш вираженими (при порівнянні показників між групами).

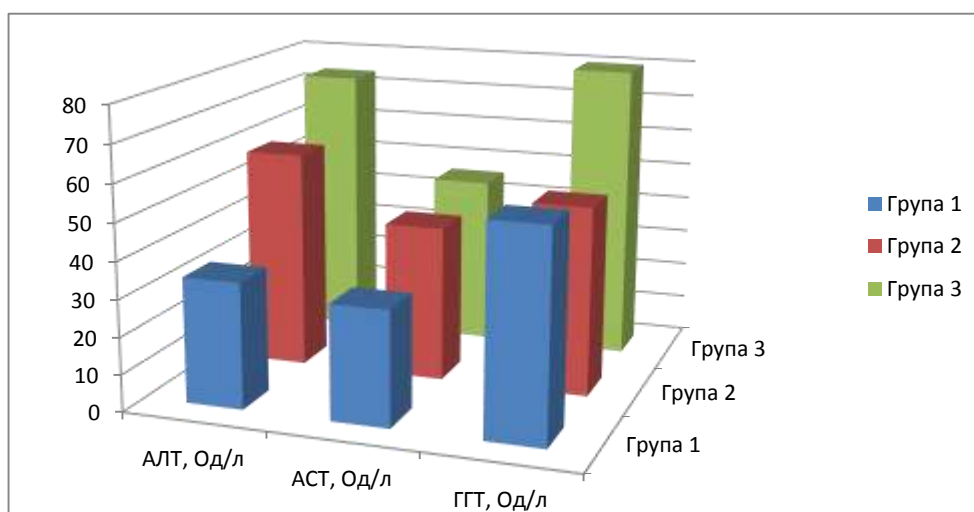


Рисунок 3 – Показники функціонального стану печінки

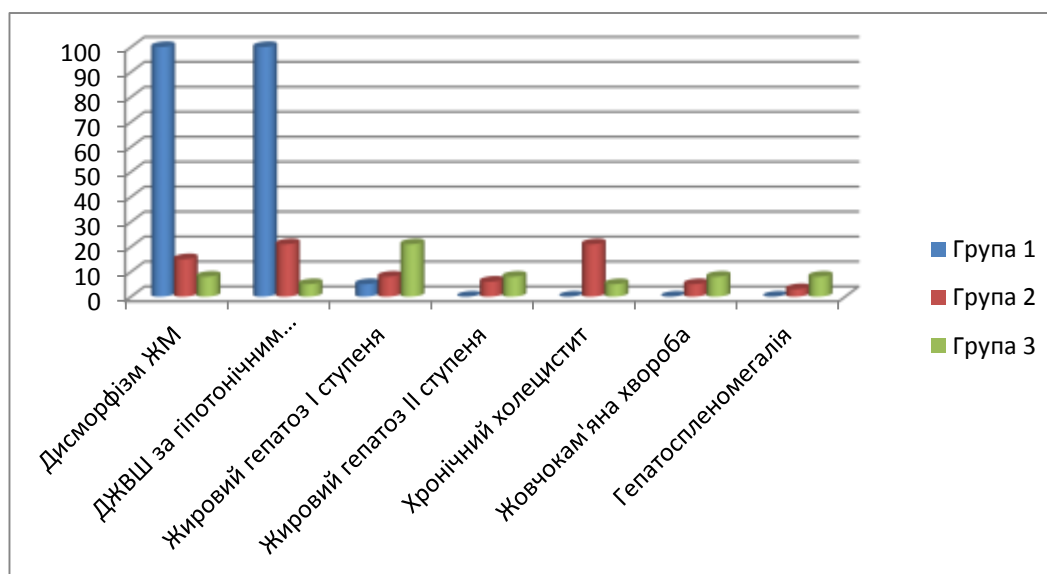


Рисунок 4 – Поширеність УЗ ознак ДЖВШ за гіпотонічним типом в порівнянні з іншими виявленими патологіями (у процентному співвідношенні до загальної кількості досліджуваних пацієнтів)

у пацієнтів 3-ї групи були виявлені ознаки жирового гепатозу I ступеня – 13 пацієнтів (21 %), жирового гепатозу II ступеня – 5 пацієнтів (8 %), хронічного холециститу з явищем ДЖВШ

за гіпотонічним типом – 3 пацієнтів (5 %), хронічного калькульозного холециститу – 5 пацієнтів (8 %) та ознаки гепатоспленомегалії у 5 пацієнтів (8 %) (Рисунок 4).

### Висновки

У хворих з гіпотиреозом в молодому віці діагностуються ознаки ДЖВШ за гіпотонічним типом, що пояснюється зниженим вмістом тиреоїдних гормонів в крові. При подальшому прогресуванні захворювання у хворих без замі-

сної гормонотерапії та симптоматичного лікування розвиваються ознаки стеатогепатозу, а в подальшому й стеатогепатиту. Тому, ДЖВШ може бути використана як предиктор розвитку НАЖХП у хворих на гіпотиреоз в молодому віці.

### References (список літератури)

1. Carneiro de Moore M. [Nonalcoholic steatogepatosis]. *Clinical Prospects of Gastroenterology and Hepatology*. 2001;2:12–15.
2. Angulo P. [Nonalcoholic fatty liver disease]. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(16): 1221–1231.
3. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. [Nonalcoholic fatty liver disease]. *CMAJ*. 2005;172(7): 899–905.
4. Bellentasi S, Saccoccio G et al. [Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy]. *Ann. Intern. Med.* Jan. 2000;132(2):112–117.
5. Fattovich G. [Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors]. *Gastroenterol.* 2004;127(5):35–50.
6. Tronko MD, Luchytskyi EV, Pankiv VI. Endocrini aspecti metabolihного sindromu [Endocrine aspects of metabolic syndrome]. Kyiv–Chernivtsi: Poligrafist Publ., 2005. 185 p.
7. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. [Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome]. *Curr. Opin. Lipidol.* 2005;16(4):421–427.
8. Pavlov HS, Zolotarevskiy VB, Ivachkin VT. [The structure of chronic liver disease according to a biopsy and morphological study of tissues]. *The Main Magazine of Gastroenterology, Hepatology and Proctology*. 2007;17(1):90–91.
9. Grittsenko II, Kosinski SV, Zalyevskyy VI. [Chronic diseases of the biliary system and diagnostics problems]. *Modern Gastroenterology*. 2001;3(5):37–42.

(received 30.10.2016, published online 29.12.2016)

(одержано 30.10.2016, опубліковано 29.12.2016)

