

18. Wang F, Yang Y, Li Z, et al. Mannan-Binding Lectin Regulates the Th17/Treg Axis Through JAK/STAT and TGF- β /SMAD Signaling Against *Candida albicans* Infection. *J Inflamm Res*. 2022;15:1797–1810. doi: 10.2147/JIR.S344489.

19. Silao FGS, Ryman K, Jiang T, et al. Glutamate dehydrogenase (Gdh2)-dependent alkalization is dispensable for escape from macrophages and virulence of *Candida albicans*. *PLoS Pathog*. 2020;16(9):e1008328. doi: 10.1371/journal.ppat.1008328.

20. Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog Dis*. 2016;74(4):ftw018. doi: 10.1093/femspd/ftw018.

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-549-5-8>

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE LIVER IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Cherkashyna A. L.

*Postgraduate Student, Intern,
Department of Internal and Family
Medicine
Sumy State University
Sumy, Ukraine*

Черкашина А. Л.

*аспірант, лікар-інтерн
кафедра внутрішньої та сімейної
медицини
Сумський державний університет
м. Суми, Україна*

Psarova V. G.

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor at the Department of Internal
and Family Medicine
Sumy State University
Sumy, Ukraine*

Псарьова В. Г.

*доктор медичних наук, професор,
професор кафедри внутрішньої та
сімейної медицини
Сумський державний університет
м. Суми, Україна*

Вступ. Гіпотиреоз є одним із найбільш поширених ендокринних розладів, що впливає на функціональний стан багатьох органів і систем, зокрема печінки. Щитовидна залоза та печінка тісно пов'язані між собою через метаболічні та гормональні механізми: вісь щитовидної залози має глибокий вплив на енергетичний метаболізм у печінці, включаючи печінковий ліпогенез та окислення жирних кислот. Печінка не тільки отримує сигнали від гормонів щитовидної

залози, але також має рецептори до тиреотропного гормону (ТТГ), агонізм якого викликає стеатоз печінки [1].

Стеатозна хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією стрімко зростає протягом останніх двох десятиліть і є найчастішою причиною аномальних показників функції печінки в усьому світі. Крім цього, вона є найпоширенішою причиною хронічного захворювання печінки та основною причиною захворюваності та смертності, пов'язаної з печінкою [2].

Хоча ожиріння, метаболічний синдром і діабет 2 типу є найпоширенішими факторами ризику розвитку та прогресування метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки, гіпотиреоз є її вторинною причиною [3]. За даними сучасних досліджень, у пацієнтів із гіпотиреозом спостерігаються структурні зміни печінки, такі як жирова дистрофія (стеатоз), стеатогепатит, який може трансформуватися у фіброз – накопичення сполучної тканини навколо порталних трактів і центральних вен, що може прогресувати до цирозу, а також певні функціональні зміни. До таких належить порушення ліпідного обміну, зниження детоксикаційної функції та дисфункція жовчовиділення. Стеатогепатит, асоційований з метаболічною дисфункцією, є більш важкою формою стеатотичної хвороби печінки, визначається гістологічно наявністю лобулярного запалення та роздуттям гепатоцитів і пов'язаний з більшим ризиком прогресування фіброзу [4]. Однак механізми цих змін залишаються недостатньо вивченими, що обмежує ефективність профілактики та лікування гепатобіліарних порушень при гіпотиреозі. Тому дослідження структурно-функціональних змін печінки у хворих на гіпотиреоз є вкрай важливим для глибшого розуміння патогенезу та розробки оптимальних терапевтичних підходів.

У 2024 році Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL), Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) та Європейська асоціація з вивчення ожиріння (EASO) спільно оновили клінічні настанови щодо ведення метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (MASLD), відповідно до яких рекомендується застосовувати стратегії виявлення MASLD з фіброзом печінки у осіб з кардіо-метаболічними факторами ризику, аномальними показниками печінкових ферментів та/або радіологічними ознаками стеатозу печінки. Був запропонований поетапний підхід з використанням неінвазивних тестів, таких як індекс фіброзу печінки (FIB-4), з подальшим застосуванням методів візуалізації для оцінки фіброзу, як то транзитрна еластографія[5]. Еластографія є неінвазивним методом оцінки ступеня фіброзу печінки, що має кілька ключових переваг перед традиційними методами діагностики, такими як біопсія печінки: **атравматичність, точність і відтворюваність** – метод дозволяє

кількісно оцінити жорсткість печінки, що корелює зі ступенем фіброзу та дає стабільні результати при повторних обстеженнях. Крім цього, перевагами є **раннє виявлення фіброзу, диференціація стадій фіброзу**, що допомагає відрізнити легкий фіброз (F1-F2) від вираженого фіброзу чи цирозу (F3-F4).

Мета. Встановити вираженість структурно-функціональних змін печінки у хворих на гіпотиреоз.

Завдання:

1. Проаналізувати ступінь вираженості структурних змін печінки шляхом прорахунку індексу фіброзу FIB-4 у пацієнтів з гіпотиреозом, з визначенням подальшої необхідності в скеруванні на еластографію.

2. Визначити основні зміни структурного стану печінки на транзиторній еластографії.

3. Встановити порушення функціонального стану печінки у пацієнтів з гіпотиреозом шляхом аналізу основних показників ліпідного обміну, маркерів запалення та холестазу.

Матеріали і методи. Клініко-анамнестичні, біохімічні, епідеміологічні методи обстеження використовували для 25 пацієнтів середнім віком $44 \pm 8,39$ років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Сумської обласної клінічної лікарні. Із них: чоловіків – 15 осіб, жінок – 10.

Індекс фіброзу (FIB-4) розраховували за формулою:

$$\text{FIB-4} = (\text{Вік} \times \text{Аспартатамінотрансфераза}) / (\text{Тромбоцити} \times \sqrt{\text{Аланінамінотрансфераза}}).$$

Еластографію проводили на УЗ-сканері Siemens Acuson S2000 (за технологією ARFI). Вимірювання проводились в 10 ділянках правої частки печінки (VII/VIII сегменти).

Інтерпретацію результатів проводили за таблицею:

Стадія фіброзу за METAVIR	Інтервал значень м/с	Інтервал значень кПА
F-0	0,7-1,39	1,5-5,8
F-1	1,4-1,54	5,9-7,1
F-2	1,55-1,78	7,2-9,5
F-3	1,79-2,03	9,6-12,5
F-4	більше 2,03	більше 12,5

Результати. Середнє значення індексу фіброзу у пацієнтів з гіпотиреозом (середнє значення ТТГ $6,0$ мкМО/мл) становив $1,0 (\pm 0,31)$ і знаходився в межах референтних значень (до 1,3). Проте у 3 пацієнтів з вибірки FIB-4 був вищим за нормальні показники і за новими рекомендаціями EASL-EASD-EASO вимагав скерування пацієнтів для проведення еластографії для встановлення ступеню

фіброзу. Після проведення еластографії в режимі ARFI показники жорсткості паренхіми печінки відповідали стадії фіброзу F-0-1 за шкалою METAVIR(мал.1). Рівень АЛТ був вищим за межі референтних значень лабораторії 41 ОД/л ($\pm 34,43$) (при нормі до 40 ОД/л) та показник АСТ перебував на верхній межі норми 38 ОД/л ($\pm 16,07$), що може свідчити про запалення, як початковий прояв стеатогепатиту[5]. Значення ГГТ були вищими за референтні значення лабораторії і становили 63 ($\pm 47,84$) ОД/Л, при нормальних значеннях до 55 ОД/Л, що може свідчити про те, що зниження функції щитоподібної залози може посилювати холестатичний стан зі зниженням відтоку жовчі[7]. Рівень загального холестерину перебував на верхній межі референтних значень і склав 6,0 ммоль/л($\pm 1,49$)

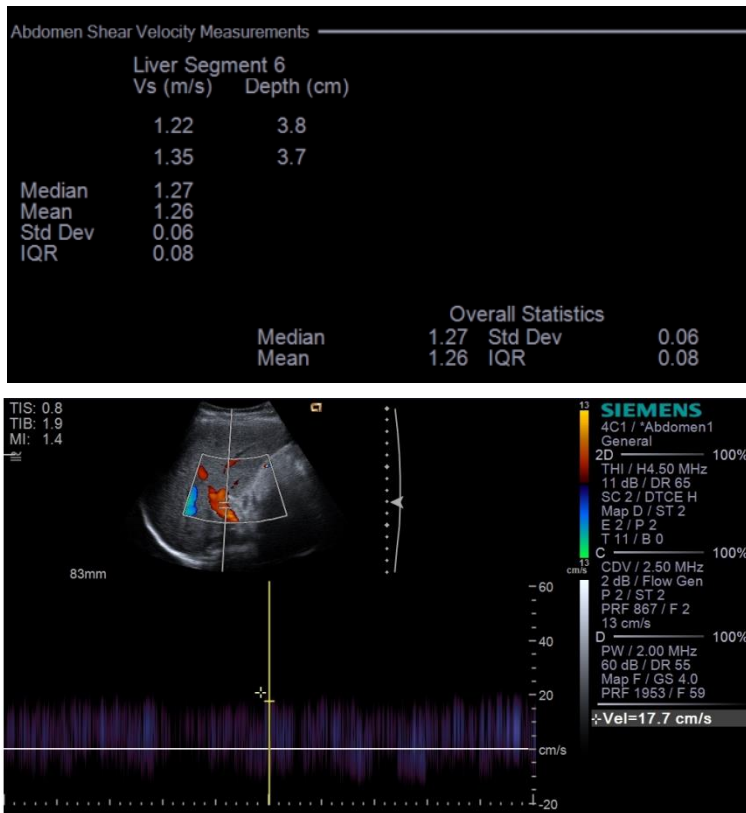


Рис. 1. Медіана модуля Юнга 4,8 кПА($E=3c^2$) Відповідає F-0 стадії фіброзу за шкалою METAVIR

Висновки:

1. Гіпотиреоз є поширеним ендокринним розладом, що впливає на функціональний стан багатьох органів, зокрема печінки. Отримані результати підтверджують тісний взаємозв'язок між щитовидною залозою та печінкою. Виявлено, що у пацієнтів із гіпотиреозом спостерігаються структурні зміни печінки, зокрема стеатоз, стеатогепатит і початкові ознаки фіброзу.

2. Середнє значення індексу фіброзу FIB-4 у досліджуваних пацієнтів знаходилося в межах норми, проте у 12% випадків були виявлені підвищені показники, що за сучасними рекомендаціями потребували додаткового обстеження за допомогою еластографії. Проведена транзитрна еластографія не виявила значного фіброзу, однак показники жорсткості печінкової паренхіми відповідали стадії F0-F1 за шкалою METAVIR.

3. Аналіз біохімічних маркерів виявив підвищений рівень АЛТ та АСТ у частини пацієнтів, що може свідчити про початкові запальні зміни в печінці. Також було зафіксоване підвищення рівня ГГТ, що може бути ознакою порушення жовчовидільної функції. Зміни ліпідного обміну проявлялися підвищеним рівнем загального холестерину, що відповідає даним про вплив гіпотиреозу на метаболічний статус печінки.

4. Отримані результати підтверджують необхідність раннього виявлення структурно-функціональних змін печінки у хворих на гіпотиреоз для своєчасного запобігання прогресуванню патологічних процесів. Використання сучасних неінвазивних методів діагностики, таких як FIB-4 та еластографія, є доцільним для стратифікації ризиків та прийняття клінічних рішень щодо подальшого ведення таких пацієнтів.

Література:

1. Alan L. Hutchison, Federica Tavaglione, Stefano Romeo, Michael Charlton, Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Beyond insulin resistance. *Journal of Hepatology*. 2023. Volume 79, Issue 6. Pages 1524–1541, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.08.030>
2. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023. Sep 30;32(3):197–213. doi: 10.7570/jomes23052. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37700494; PMCID: PMC10583766.

3. Mohammad Shafi Kuchay, Scott Isaacs, Anoop Misra, Intrahepatic hypothyroidism in MASLD: Role of liver-specific thyromimetics including resmetirom. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2024. Volume 18, Issue 5. 103034. ISSN 1871-402 <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2024.103034>
4. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643–54. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374–444. doi: 10.1159/000539371. Epub 2024 Jun 7. Erratum in: *Obes Facts*. 2024;17(6):658. doi: 10.1159/000541386. PMID: 38852583; PMCID: PMC11299976.
6. Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, Costea CF, Ciocoiu M, Hurjui LL, Tarniceriu CC, Floria M. Hypothyroidism-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (HIN): Mechanisms and Emerging Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 18;21(16):5927. doi: 10.3390/ijms21165927. PMID: 32824723; PMCID: PMC7460638.
7. Van Steenbergen W, Fevery J, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. II. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin in the Wistar rat. *J Hepatol*. 1988 Oct;7(2):229-38. doi: 10.1016/s0168-8278(88)80487-2. PMID: 3192925.