

# Изучение влияния величины концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови при эутиреозе на формирование неалкогольной жировой болезни печени

ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера"  
Минздрава России. 614990 г. Пермь

Vladimirsky V.E., Bobylev Yu.M., Katkova A.V.

## Study of the effect of the concentration of thyroid-stimulating hormone in blood serum with euthyroidism on the formation of non-alcoholic fatty liver disease

### Резюме

Изучена взаимосвязь между уровнем сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) у 100 пациентов с эутиреозом. Распространенность НАЖБП увеличивалась с увеличением квартилей уровней ТТГ. Выявлена положительная линейная связь между уровнем ТТГ и манифестацией НАЖБП ( $r=0,9$ ;  $p=0,032$ ). В группе пациентов с низко-нормальной функцией щитовидной железы ( $ТТГ \geq 2,1$ ) высокий уровень ТТГ был связан с высокой частотой сахарного диабета 2 типа (ОШ 2,37; 95% ДО 1,03-%,44;  $p<0,05$ ) и увеличением распространенности метаболического синдрома (ОШ 4,03; 95% ДО 1,71-9,48;  $p<0,05$ ). Пациенты с низко-нормальной функцией щитовидной железы имеют повышенный риск формирования НАЖБП по сравнению с пациентами с высоко-нормальной функцией щитовидной железы. Высокий-нормальный уровень ТТГ в сыворотке крови можно рассматривать как дополнительный (потенцирующий) фактор риска (ФР) для развития и прогрессирования НАЖБП на фоне других предрасполагающих факторов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, тиреотропный гормон, эутиреоз.

### Summary

The relationship between serum thyroid stimulating hormone (TSH) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was studied in 100 patients with euthyroidism. The prevalence of NAFLD increased with increasing quartile levels of TSH. A positive linear relationship was found between the level of TSH and the manifestation of NAFLD ( $r = 0.9$ ;  $p = 0.032$ ). In the group of patients with low normal thyroid function ( $TSH \geq 2.1$ ), a high level of TSH was associated with a high frequency of type 2 diabetes mellitus (OR 2.37; 95% TO 1.03-%, 44;  $p < 0, 05$ ) and an increase in the prevalence of metabolic syndrome (OR 4.03; 95% TO 1.71-9.48;  $p < 0.05$ ). Patients with low normal thyroid function have an increased risk of NAFLD compared with patients with high normal thyroid function. A high-normal level of TSH in serum can be considered as an additional (potentiating) risk factor (RF) for the development and progression of NAFLD against the background of other predisposing factors.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, thyroid-stimulating hormone, euthyroidism.

### Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, при этом частота ее постоянно возрастает [1,2]. По данным исследования DIREG\_L\_01903 проведенного в России в 2007 году НАЖБП встречается у 27,0% взрослого населения [3]. НАЖБП может быть в форме простого стеатоза, неалко-

гольного стеатогепатита, фиброза печени и в конечном итоге прогрессировать до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [4,5]. Кроме того, накопленные данные показали, что НАЖБП, в сочетании с дислипидемией, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа и другими метаболическими факторами риска (ФР) связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), и основной причиной смерти этих больных являются в большей

степени ССЗ, чем терминальные состояния, связанные с патологией печени [6]. Исходя из этого, необходимо дальнейшее исследование дополнительных модифицируемых факторов риска формирования НАЖБП.

Дисфункция щитовидной железы, особенно гипотиреоз, связана с резистентностью к инсулину [7], дислипидемией [8] и ожирением [9], которые являются важными компонентами метаболического синдрома (МС).

В исследованиях, посвященных пациентам с эутиреозом, где пациенты были разделены на две группы с низко-нормальной и высоко-нормальной функцией щитовидной железы, по уровню тиреотропного гормона (ТТГ), приводятся неоднозначные данные. С одной стороны, выявлено, что связь низко-нормальной функции щитовидной железы и НАЖБП является неопределенной [10], изменения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в нормальном диапазоне не влияют на распространенность НАЖБП [11]. В других исследованиях подтверждается связь тетрайодтиронин (Т4) и ТТГ с НАЖБП [12,13].

На сегодняшний день еще недостаточно исследований о роли низко-нормальной функции щитовидной железы в развитии НАЖБП [10]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления связи между низко-нормальной функцией щитовидной железы и риском развития НАЖБП.

Цель исследования: Изучить связь сывороточной концентрации ТТГ с манифестацией НАЖБП у женщин с эутиреозом.

## Материал и методы

Методом случайной выборки обследовано 100 пациентов, женщин с артериальной гипертензией II-III стадией (ВОЗ) в возрасте от 49 до 84 лет, в основном пожилого и старческого возраста (78,3%). Критерии не включения: употребление алкоголя, наличие вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, лекарственные поражения печени, хроническая холестагическая болезнь печени.

Артериальное давление рассчитывали как среднее из двух последовательных измерений в первый день поступления пациента в стационар. Измеряли окружность талии, определяли индекс массы тела (ИМТ) как вес в килограммах, деленный на рост в метрах в квадрате. Определяли липиды крови, ферменты печени - аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаргатаминотрансферазу (АСТ), глюкозу. Диагноз метаболический синдром (МС) выставляли согласно критериям Национальной образовательной программы США по холестерину (АТР III).

Оценку функции щитовидной железы производили по уровню сывороточного ТТГ. Функцию щитовидной железы считали как эутиреоидную, если уровень сывороточный ТТГ находился в пределах контрольного диапазона 0,4 – 4,0 мМЕд/л.

Выполняли ультразвуковое исследование печени (УЗИ). Диагноз НАЖБП ставился по наличию трех критериев: увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности, ухудшение визуализации сосудистого рисунка.

По результатам исследования выделено две группы. В группу сравнения вошли 45 пациентов с АГ без

НАЖБП, среднего возраста 69,62±1,28 года. Основную группу составили 55 больных АГ с НАЖБП, среднего возраста 67,69±1,30 года.

В исследуемых группах проводили статистический анализ с помощью пакета программ «STATISTICA 7.0» с использованием параметрических и непараметрических критериев. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение.

По уровню артериального давления, как систолического (169,43±4,27 и 171,75±3,16), так и диастолического (92,73±1,84 и 95,51±1,79) различий между группами не было ( $p > 0,05$ ). Средняя концентрация АСТ (24,39±1,65 и 27,49±2,10) и АЛТ (25,27±3,14 и 29,13±2,46) оставался в обеих группах в пределах контрольных величин и достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

В табл. 1 приведены демографические и клинические данные участников исследования. Как видно из таблицы группы были сопоставимы по полу, возрасту. Окружность талии была достоверно больше в основной группе ( $p = 0,001$ ). Шанс встретить СД 2 типа был выше в группе пациентов с НАЖБП (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,03-5,44;  $p < 0,05$ ). Концентрация сывороточной глюкозы была достоверно выше в группе больных с НАЖБП ( $p = 0,010$ ). Дислипидемия была более выражена в группе больных с НАЖБП (ХСЛПВП  $p = 0,012$ ; ХСЛПОНП  $p = 0,004$ ; ТГ  $p = 0,004$ ). Уровень ТТГ был в 1,5 раза выше в группе больных с НАЖБП по сравнению с группой сравнения ( $p = 0,0001$ ).

Считается, что НАЖБП отражает печеночный компонент МС [14]. На примере нашего исследования мы видим тесную связь НАЖБП с ожирением (ОШ 11,55; 95% ДИ 3,12-42,72;  $p < 0,05$ ), гипергликемией (ОШ 3,82; 95% ДИ 1,63-8,95;  $p < 0,05$ ), дислипидемией - для ХСЛПВП (ОШ 2,66; 95% ДИ 1,07-6,61;  $p < 0,05$ ) и гипертриглицеридемией (ОШ 3,00; 95% ДИ 1,27-7,04;  $p < 0,05$ ). Необходимо учитывать, что пациенты обеих групп имели еще один компонент МС – артериальную гипертензию.

Риск НАЖБП постепенно повышался при повышении величины ТТГ (ОШ 6,14; 95% ДИ 2,56-14,72;  $p < 0,05$ ). Таким образом, распространенность НАЖБП постепенно увеличивалась с увеличением квартилей уровней ТТГ (рис. 1) и имела положительную линейную связь ( $r = 0,9$ ,  $p = 0,032$ ). В нашей модели у пациентов с самым высоким квартилем ТТГ риск НАЖБП в 16,6 раза был выше, чем у пациентов с низким квартилем (ДИ 4,06-68,03;  $p < 0,05$ ).

В дальнейшем мы разделили пациентов на две группы (табл.2) по уровню ТТГ: с высоко-нормальной функцией щитовидной железы (ТТГ ≤ 2,1) и с низко-нормальной функцией щитовидной железы (ТТГ > 2,1). По данным некоторых авторов [11] при таком разделении, ИМТ преобладает в группе больных с низко-нормальной функцией щитовидной железы, а липиды плазмы не показывают существенных различий.

По нашим данным показатели ОТ и ИМТ были более высокие в группе с низко-нормальной функцией щитовидной железы ( $p = 0,010$  и  $p = 0,010$  соответственно). Уровень ХС ЛПВП был незначительно ниже, а уровни

Таблица 1. Основные характеристики пациентов группы сравнения и наблюдения

Показатели	Больные АГ без НАЖБП (n=45)	Больные АГ с НАЖБП (n=55)
Возраст, г	69,62±1,28	67,69±1,30
ОТ, см	93,37±2,29	104,88±2,2*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,80±0,73	33,98±0,92*
СД 2 тип, n, (%)	14 (31,1%)	24 (43,6)
Глюкоза, ммоль/л	6,00±0,23	6,96±0,28*
Холестерин, ммоль/л	5,77±0,19	5,97±0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,53±0,05	1,37±0,04*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,51±0,15	3,64±0,15
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,74±0,05	0,97±0,06*
ТГ, ммоль/л	1,60±0,11	2,14±0,15*
ТТГ, мМЕ/л	1,68±0,14	2,68±0,12*
ТТГ, мМЕ/л, медиана, n=100, межквартильный размах	2,1 (1,3-3,0)	

Примечание: Данные являются средними ( $M \pm m$ ) если не указано иное, \*  $p < 0,05$

Таблица 2. Основные характеристики пациентов с АГ с высоко-нормальной и низко-нормальной функцией щитовидной железы

Показатели	Больные АГ с высоко-нормальной функцией щитовидной железы (ТТГ ≤ 2,1 мМЕ/л) (n=50)	Больные АГ с низко-нормальной функцией щитовидной железы (ТТГ > 2,1 мМЕ/л) (n=50)
Возраст, годы	68,70±1,22	68,42±1,38
ОТ, см	95,27±1,76	104,42±2,60*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,50±0,80	32,90±1,04*
Глюкоза, ммоль/л	6,11±0,22	6,95±0,30*
ХС, ммоль/л	5,97±0,18	5,79±0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,49±0,04	1,39±0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,67±0,15	3,49±0,15
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,81±0,05	0,92±0,07
ТГ ммоль/л	1,76±0,11	2,03±0,16
АЛТ, ш/л	22,90±1,47	32,00±3,60*
АСТ, ш/л	23,39±1,16	28,83±2,47*

Примечание: Данные являются средними ( $M \pm m$ ) если не указано иное, \*  $p < 0,05$

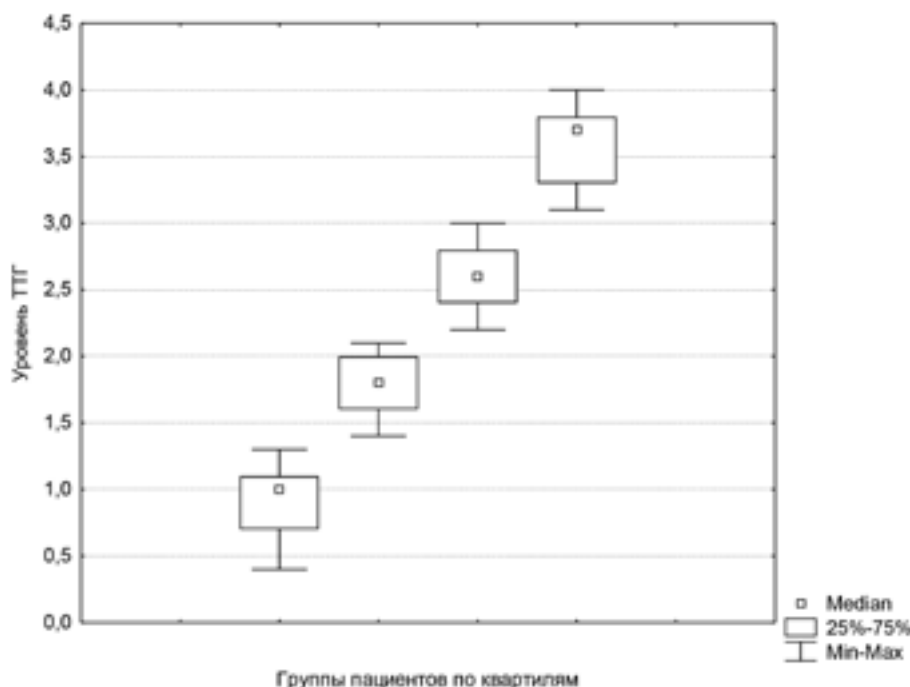


Рисунок 1 Увеличение частоты заболеваемости НАЖБП в зависимости от уровня ТТГ.

ХС ЛПОНП и ТГ незначительно выше у пациентов с низко-нормальной функцией щитовидной железы. Концентрация глюкозы была достоверно выше в группе с низко-нормальной функцией щитовидной железы ( $p=0,032$ ).

Уровни артериального давления достоверно не различались между двумя группами пациентов. По данным большинства исследователей артериальное давление не связано с низко-нормальной функцией щитовидной железы. Влияние низко-нормальной функции щитовидной железы на артериальное давление считается минимальным [15, 16].

По нашим данным, что подтверждается мнением других ученых [17], высокий уровень ТТГ у пациентов с низко-нормальной функцией щитовидной железы был связан с более высокой частотой СД 2 типа (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,03-5,44;  $p<0,05$ ), увеличением распространенности МС (ОШ 4,03; 95% ДИ 1,71-9,48;  $p<0,05$ ) при этом частота МС в этой группе была в 1,8 раза выше по сравнению с пациентами с высоко-нормальной функцией щитовидной железы. Низко-нормальная функция щитовидной железы, и в частности высокий уровень ТТГ был связан значительно с 2 из 4 компонентов МС: с ОТ (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,10-5,54;  $p<0,05$ ), с гипергликемией (ОШ 2,86; 95% ДИ 1,27-6,44;  $p<0,05$ ), и незначительно с ХС ЛПВП (ОШ 1,60; 95% ДИ 0,68-3,76) и с ТГ (ОШ 1,50; 95% ДИ 0,67-3,31).

Шанс встретить НАЖБП был значительно выше в группе с низко-нормальной функцией щитовидной железы (ОШ 6,14; 95% ДИ 2,56-14,72;  $p<0,05$ ).

В группе с низко-нормальной функцией щитовидной железы уровень АЛТ, как и АСТ был достоверно выше, чем в группе пациентов с высоко-нормальной функцией щитовидной железы. В нашем исследовании концентрация АЛТ, которая предположительно играет

роль суррогатного маркера НАЖБП [18], была достоверно выше в группе пациентов с низко-нормальной функцией щитовидной железы, однако связи с более высоким уровнем ТТГ и НАЖБП мы не выявили. Уровень АСТ так же достоверно различался между группами. Следует учитывать, что, по мнению ряда авторов, более низкая функция щитовидной железы связана с повышенным риском развития фиброза печени у пациентов с НАЖБП [19].

В представленном поперечном исследовании мы оценили связь между низко-нормальной функцией щитовидной железы и развитием НАЖБП. Была продемонстрирована положительная линейная связь между уровнем ТТГ и инцидентами НАЖБП у пациентов с эутиреозом. Более того, риск развития НАЖБП постепенно повышался от высоко-нормальной функции щитовидной железы к низко-нормальной функции щитовидной железы.

Низко-нормальная функция щитовидной железы может быть взаимосвязана с умеренным увеличением ХС ЛПОНП и ТГ и снижением ХС ЛПВП, что наблюдалось и в нашем исследовании, и как считают, другие исследователи могут передавать проатерогенные изменения метаболизма [15,20].

Наши результаты последовательно демонстрируют, что низко-нормальная функция щитовидной железы взаимосвязана с повышенным риском развития НАЖБП.

Низко-нормальная функция щитовидной железы может играть патогенетическую роль в развитии МС, ожирения и инсулинорезистентности.

На сегодняшний день имеется мало информации, о том в какой степени низко-нормальная функция щитовидной железы влияет на развитие кардиометаболических нарушений. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные данной проблеме.

**Выводы**

1. Концентрация ТТГ даже в пределах нормально-го диапазона значений связана с риском манифестации НАЖБП у женщин пожилого возраста. Наше исследование выявило положительную линейную связь между уровнем ТТГ и последующим риском НАЖБП. Пациенты с эутиреозом и низко-нормальной функцией щитовидной железы имеют повышенный риск развития НАЖБП по сравнению с пациентами с высоко-нормальной функцией щитовидной железы.

2. Величина ТТГ в диапазоне 2,1-4 мМЕд/л может быть потенцирующим, на фоне действия классических ФР развития НАЖБП.

Возникает необходимость исследовать функцию щитовидной железы у пациентов с НАЖБП для решения вопроса о профилактическом терапевтическом вмешательстве. ■

**Владимирский Владимир Евгеньевич**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1. **Бобылев Юрий Михайлович**, к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней № 1. **Каткова Анастасия Вениаминовна**, к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней № 1. Автор ответственный за переписку – Бобылев Ю.М. 614107 г. Пермь, ул. Ким 2. Телефон: - 8950 471 48 03, e-mail – bobylev.1950@mail.ru

**Литература:**

- Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., Day C.P., Ratziu V., Loria P. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J. Hepatol.* 2013; 59: 859-71.
- Armstrong M.J., Houlihan D.D., Bentham L., Shaw J.C., Cramb R., Olliff S. et al. Preventive and severity of non-alcoholic fat cohort. *J. Hepatol.* 2012; 56: 234-40.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *РЖГТК.* 2014; 4: 32-8.
- Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 43: S99-S112.
- Baffy G., Brunt E.M., Caldwell S.H. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J. Hepatol.* 2012; 56: 1384-91.
- Misra Vijay Laxmi., Khashab Mouen., Chalasani Naga. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2009; 11: 50-5.
- Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., Boutati E., Maratou E., Panagiotakos D.B., et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (12): 4930-4937.
- Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24 (Suppl 2): S109-S112.
- Michalaki M.A., Vagenakis A.G., Leonardou A.S., Argentou M.N., Habeos I.G., Makri M.G., et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid.* 2006; 16 (1): 73-78.
- van Tienhoven-Wind L.J., Dullaart R.P. Low-normal thyroid function and pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015; 45 (5): 494-503.
- Zhang J.I., Sun X., Chen L., Zheng J., Hu X., Wang S., Chen T. The relationship between the level of serum TSH with obesity and NAFLD in patients with euthyroidism. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2012; 32 (1): 47-52.
- Xu S., Xu L., Yu S., Miao M., Li Yu. The relationship between thyroid function and non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Wedge Endocrinol (Oxf).* 2011; 75 (2): 240-6.
- Tao Y., Gu X., Bu Дж., Суй Дж. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with euthyroidism. *Endocr. Res.* 2015; 40 (2): 74-8.
- Pagano G., Pacini G., Musso G., Gambino R., Mecca F., Depetris N. et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology.* 2002; 35: 367-72.
- Roos A., Bakker S.J., Links T.P., Gans R.O., Wolffenbuttel B.H. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92, 491-6.
- Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K., O'Leary P., Leedman P.J., Feddema P. et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2006; 65: 486-91.
- Waring A.C., Rodondi N., Harrison S., Kanaya A.M., Simonsick E.M., Miljkovic I. et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2012; 76: 911-8.
- Schindhelm R.K., Dekker J.M., Nijpels G., Bouter L.M., Stehouwer C.D., Heine R.J. et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn study. *Atherosclerosis.* 2007; 191: 391-6.
- Bano A., Chaker L., Plompen E.P., Hofman A., Dehghan A., Franco O.H., et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 101 (8): 3204-11.
- Eshraghian A., Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World. J. Gastroenterol.* 2014; 20: 8102-9.
- Левкина Е.Г., Чистилина А.Н., Петров И.М., Дороднева Е.Ф., Петрова Ю.А. Высоконормальное содержание тиреотропного гормона и маркеры атерогенеза у больных с ожирением и метаболическим синдромом. *Уральский медицинский журнал.* 2014. № 8 (122). С. 137-142.
- Воробьев С.В., Аллахвердиева Я.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: способы выявления и контроля патологических процессов в печени. *Уральский медицинский журнал.* 2017. № 5 (149). С. 127-134.
- Хлынова О.В., Лю К.М., Агафонов А.В., Василец Л.М., Григориади Н.Е., Тарасова О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как модель пациента с высоким кардиоваскулярным риском. *Уральский медицинский журнал.* 2018. № 3 (158). С. 33-37.