

В.І. Паньків, д.м.н., професор, ДУ «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», м. Київ

Взаємозв'язок між патологією щитоподібної залози і цукровим діабетом 2 типу

На цукровий діабет (ЦД) страждають понад 366 млн осіб у всьому світі, і, за прогнозами вчених, цей показник перевищить 500 млн у найближчому десятилітті. Із цього числа понад 85% становлять хворі на ЦД 2 типу, тобто масштаби поширення зазначеної патології набувають характеру епідемії. Проблема вдосконалення діагностики і диференційованих підходів до лікування ЦД залишається однією з найбільш актуальних у сучасній медицині. Тенденція до постійного зростання захворюваності, особливо серед осіб працездатного віку, переважно прогресуючий перебіг, часті ускладнення, значні інвалідація і смертність зумовлюють велике соціально-економічне значення цієї проблеми.

Метаболічні порушення, притаманні ЦД 2 типу, призводять до дискоординації діяльності багатьох органів і систем організму й безпосередньо впливають на функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-тиреїдних співвідношень.

Ураховуючи важливу роль тиреоїдних гормонів у забезпеченні нормальної діяльності серцево-судинної, нервової та інших систем організму, а також їх вплив на обмін речовин, який і так страждає при ЦД, можна стверджувати про велике значення функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) для перебігу і прогнозу ЦД 2 типу.

Наявні на сьогодні дані літератури стосовно тиреоїдного статусу в осіб із ЦД нечисленні й досить суперечливі. Неоднозначними залишаються питання характеру й поширеності тиреоїдної патології у хворих на ЦД 2 типу.

Гіпоталамо-гіпофізарно-тиреїдна система та її зв'язок з іншими ендокринними залозами і нервовою системою за нормальних умов та за наявності патології

Функція ЩЗ регулюється тиреотропним гормоном (ТТГ) – глікопротеїном, що виділяється гіпофізом. При руйнуванні гіпофіза або у разі зниження функції тиреотрофів розвивається гіпотиреоз. У нормі регуляція тиреоїдної функції багато в чому залежить від факторів, які регулюють синтез і секрецію ТТГ. До останніх належать тиреотропін-релізінг-гормон (ТРГ), а також рівень циркулюючих тиреоїдних гормонів, які за принципом зворотного зв'язку впливають на продукцію ТТГ. Отже, на продукцію ТТГ, з одного боку, має стимулюючий вплив ТРГ, а з іншого – супресивний ефект гормонів ЩЗ.

Результатом динамічної взаємодії цих двох домінуючих впливів на секрецію ТТГ є досить стабільна концентрація ТТГ у циркулюючій крові. Наявність такого гнучкого регуляторного механізму дозволяє говорити про те, що виявлення аномального рівня ТТГ у крові в більшості випадків свідчить про порушення функції ЩЗ.

У людини естрогени й тестостерон мають незначний вплив на синтез і секрецію ТТГ. Естрогени помірно знижують концентрацію мРНК α - і β -субодиниць ТТГ у шурів з гіпотиреозом, взаємодіючи з тими самими структурами, які беруть участь у регуляції рівня тиреоїдних гормонів. Тестостерон має схожі з естрогенами ефекти, що можна частково пояснити його трансформацією в естрогени в периферичних тканинах.

Соматостатин, основний фізіологічний інгібітор секреції гормона росту, також має інгібуючий вплив на секрецію ТТГ у людини. Фізіологічну значущість цього ефекту можна оцінити за результатами досліджень, під час яких використовували антитіла до соматостатину. Призначення щурів антитіл до соматостатину призводило до підвищення концентрації ТТГ у сироватці крові у стандартних умовах, після введення ТРГ і впливу несприятливих умов (холоду). Непрямі докази участі соматостатину у процесі регуляції секреції ТТГ у людини було отримано в досліді при стимуляції ендогенного соматостатину пероральним прийомом глюкози, що зумовлювало гальмування реакції ТТГ на ТРГ.

Нейромедіатори чинять істотну безпосередню, а також опосередковану дію на синтез і секрецію ТТГ. Існує складна мережа нейронів, які містять нейромедіатори і закінчення яких знаходяться на тілах клітин гіпофізарних нейронів. Деякі секретовані ними нейромедіатори (такі як дофамін) безпосередньо вивільнюються в портальну систему гіпофіза, впливаючи на клітини його передньої частки.

На відміну від дофаміну активація адренергічної системи має стимулюючий ефект на секрецію ТТГ. Центральна стимуляція α -адренергічних механізмів збільшує вивільнення ТТГ, здебільшого внаслідок стимуляції його секреції. Більше того, всі адреноміметики підвищують секрецію ТТГ клітинами гіпофіза *in vitro* – за рахунок механізмів, в основному не пов'язаних із ТРГ.

Складна взаємодія структур центральної нервової системи та периферичних органів і тканин дозволяє контролювати нейрони, які продукують ТРГ і знаходяться в медіобазальному ядрі гіпоталамуса. Зміни у функціонуванні хоча б одного із зазначених вище механізмів можуть призвести до зміни рівня секреції ТРГ, а відповідно, і ТТГ.

Вік практично не впливає на рівень ТТГ у сироватці крові, за винятком періоду раннього дитинства й похилого віку. Концентрація ТТГ у сироватці крові у пацієнтів віком понад 70 років може бути дещо зниженою, хоча здебільшого такі зміни свідчать про екзогенний або ендогенний тиреотоксикоз. У пацієнтів похилого віку без порушення функції ЩЗ може відбуватися незначне зниження рівня ТТГ. Загалом циркадність секреції ТТГ зберігається і в похилому віці, однак пік його концентрації в нічний час менш виражений, ніж в інших вікових групах.

У шурів голодування призводить до значного зниження концентрації ТТГ і гормонів ЩЗ у сироватці крові. Під час голодування в печінці шурів погіршується трансформація T_4 у T_3 внаслідок зниження рівня тілового кофактора, а згодом – і дейодинази І типу. Зниження концентрації T_3 у сироватці, як правило, пов'язане зі зменшенням секреції T_4 у результаті зниження продукції ТТГ.

У людини голодування або тяжка соматична патологія також зумовлюють зниження базальної концентрації ТТГ у сироватці крові, зменшення амплітуди пульсової секреції гормона і піка його концентрації в нічний час. При нетривалому голодуванні у людини рівень ТТГ знижується незначно, реактивність ТРГ загалом збережена, хоча й дещо знижена. Це свідчить про те, що тиреотрофи під час нетривалого голодування зберігають свою активність, а зниження концентрації ТТГ, ймовірно, пов'язане зі зменшенням секреції ТРГ.

Транзиторне підвищення концентрації ТТГ іноді спостерігається при тяжкій соматичній патології. Механізм резистентності ЩЗ до ТТГ до кінця не з'ясовано, хоча, можливо, це є наслідком зниження біоактивності ТТГ. Транзиторний характер зазначених явищ зумовлений нормалізацією активності гіпофізарно-тиреїдної системи після одужання. До цього часу точно не встановлено, чи вважаються вищеприказані зміни функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тиреїдної системи на тлі критичних

станів проявом адаптаційних можливостей організму.

Механізми супресії гіпоталамо-гіпофізарно-тиреїдної системи при нетиреоїдних захворюваннях вивчені лише частково. Доказом безпосередньої участі ТРГ-секретуючих нейронів у цьому процесі у людини став виявлений нещодавно низький рівень мРНК ТРГ у паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса у пацієнтів, які померли не від тиреоїдної патології. Було встановлено функціональні зміни таких нейроендокринних провідних шляхів, як опіоїдні, дофамінергічні й соматостатинергічні, але у разі гострих захворювань основна роль у цій ситуації належить глюкокортикоїдам. Ще одним потенційним механізмом, активованим при супресії секреції ТТГ у пацієнтів із нетиреоїдними захворюваннями, є протизапальний цитокіновий механізм. Інтерлейкін-2 β (ІЛ-2 β), фактор некрозу пухлини (ФНП) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) мають інгібуючий вплив на синтез і секрецію ТРГ і ТТГ як *in vivo*, так і *in vitro*. Високий рівень протизапальних цитокінів (особливо ІЛ-6 і ФНП) було описано у групі пацієнтів із нетиреоїдними захворюваннями. Рівень цитокінів у сироватці крові безпосередньо корелює з тяжкістю патології і виразністю змін концентрації ТТГ і гормонів ЩЗ. Більше того, цитокіни впливають і на секрецію тиреоїдних гормонів, а також на їх транспорт і метаболізм.

Короткочасне застосування глюкокортикоїдів у фармакологічних дозах, які впливають на гіпоталамічний і гіпофізарний рівні секреції, тимчасово пригнічує вивільнення ТТГ. Надалі секреція ТТГ відновлюється в повному обсязі, при цьому рівень секреції T_4 не знижується. У разі синдрому Кушинга концентрація ТТГ нормальна або знижена, тоді як рівень T_3 у сироватці крові відповідає показнику T_4 . Високі дози глюкокортикоїдів мають незначний інгібуючий вплив на базальну секрецію ТТГ і можуть діяти на циркадні зміни концентрації ТТГ у сироватці крові. У зв'язку з цим спостерігається помірне підвищення концентрації ТТГ у сироватці крові у пацієнтів із хворобою Аддісона. Рівень ТТГ нормалізується на тлі глюкокортикоїдної терапії за умов відсутності первинного гіпотиреозу. У хворих, які отримували аналоги соматостатину тривалої дії, а також у пацієнтів, яким призначали терапію глюкокортикоїдами, рівень ТТГ у сироватці крові впродовж тривалого часу не знижується і гіпотиреоз не розвивається, оскільки низький рівень секреції тиреоїдних гормонів має стимулюючий вплив на секрецію ТТГ.

Крім дії естрогенів на концентрацію тироксину в зв'язуваному глобуліну, естрогени й тестостерон мають незначний вплив на діяльність ЩЗ. На відміну від помірного інгібуючого ефекту на експресію генів α - і β -субодиниць ТТГ у шурів, у людини призначення естрадіолу супроводжується підвищенням секреції ТТГ у відповідь на стимуляцію ТРГ, що, ймовірно, зумовлено збільшенням кількості рецепторів до ТРГ на мембрані клітин передньої частки гіпофіза під впливом естрогенів. Застосування аналогів тестостерону призводить до значного зниження реакції ТТГ на ТРГ у чоловіків із гіпогонадизмом унаслідок



В.І. Паньків

збільшення швидкості трансформації T_4 у T_3 на тлі дії андрогенів.

У зв'язку з цим підвищення у відповідь секреції ТТГ при стимуляції ТРГ у чоловіків відбувається меншою мірою, ніж у жінок, тоді як базальні рівні ТТГ у сироватці крові ідентичні у представників обох статей. Це один із нечисленних прикладів, коли немає точного співвідношення між базальним рівнем ТТГ і рівнем ТТГ на тлі стимуляції ТРГ.

На відміну від результатів, отриманих у досліді на шурах, підтверджені адренергічної регуляції секреції ТТГ у людини недостатньо. Короткочасне застосування α - або β -адреноблокаторів не впливає на базальний рівень ТТГ, хоча є дані про незначну стимулюючу дію ендогенних андрогенів. Більше того, тривале застосування пропранололу не позначається на рівні ТТГ, хоча у разі призначення в добовій дозі понад 160 мг він може гальмувати периферичну трансформацію T_4 у T_3 . Нещодавно було виявлено тонічний інгібуючий вплив, опосередкований ендогенними катехоламінами, на секрецію ТТГ у жінок упродовж ранньої фолікулярної фази менструального циклу.

Катехоламіни стимулюють активність тиреоїдної аденілатциклази і протеїнкінази, але їхні специфічні ефекти (стимуляція утворення колоїдних крапель і секреції T_4 й T_3) чітко проявляються лише на тлі зниженого вмісту ТТГ. Крім дії на тиреоцити, катехоламіни впливають на кровообіг і ЩЗ і змінюють обмін тиреоїдних гормонів на периферії, що, у свою чергу, відображається на її секреторній функції.

Частота і характер тиреоїдної патології при ЦД 2 типу

У пацієнтів із ЦД 2 типу розвиваються не тільки порушення вуглеводного і жирового обміну, а й гормональні зміни внаслідок тісного функціонального взаємозв'язку між β -клітинами, які продукують інсулін, та іншими ендокринними органами, зокрема ЩЗ. За даними багатьох експериментальних і клінічних досліджень встановлено порушення вуглеводного обміну на тлі різних захворювань ЩЗ.

Вивчення регуляції вуглеводного обміну у пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу надзвичайно актуальне у зв'язку зі значною частотою ЦД – 3-6% і погіршенням його перебігу за цієї патології.

Встановлено патологічні глікемічні криві у 10 з 15 хворих із тиреотоксикозом, підвищення рівня глюкози в крові натще і діабетодні цукрові криві: порушення толерантності до глюкози (ПТГ) – у 7-17% хворих із різним ступенем тяжкості тиреотоксикозу, явний ЦД – у 15% пацієнтів. На тлі тиреотоксикозу спостерігається підвищений рівень С-пептиду як натще, так і після навантаження глюкозою. Гіперінсулінемія, яка розвивається у разі тиреотоксикозу, за нормального рівня глюкози в крові може свідчити про інсулінорезистентність. Водночас описано зменшення секреції інсуліну під час проведення проб із навантаженням глюкозою у пацієнтів із тиреотоксикозом і в експериментальних тварин. Підвищення базальної та індукованої глюкозою секреції інсуліну за нормальної толерантності до вуглеводів не виявлено. Незважаючи на те що порушення толерантності до вуглеводів виникає на тлі

тиреотоксикозу досить часто, зв'язок між рівнями імунореактивного інсуліну і глікемією встановити не вдається.

Більшість дослідників вказують на значну частоту порушення толерантності до вуглеводів у разі тиреотоксикозу. Неоднозначність даних літератури, що стосуються вмісту імунореактивного інсуліну натще і змін його секреції при навантаженні глюкозою, можна пояснити різним віком пацієнтів, тривалістю й тяжкістю тиреотоксикозу, характером попереднього лікування, супутніми захворюваннями, а також можливістю включення до обстежуваних груп осіб із невиявленим до цього ЦД.

Вплив катехоламінів на вуглеводний обмін у хворих із тиреотоксикозом остаточно не з'ясовано. Раніше вважали, що у таких пацієнтів спостерігається підвищена активність симпатoadреналової системи. Надалі більш точні методи визначення рівня гормонів показали, що вміст катехоламінів при цій патології не збільшений, а підвищена лише чутливість адренергічних структур або збільшена кількість адренорецепторів у тканинах. Ця концепція сприяла широкому застосуванню β -блокаторів у хворих із тиреотоксикозом. Інші ж автори, ретельно проаналізувавши дані основних досліджень, які стосуються стану симпатoadреналової системи при тиреотоксикозі, довели, що підвищення активності симпатoadреналової системи й чутливості адренергічних структур не відбувається. Усе це свідчить про необхідність проведення подальших досліджень стану симпатoadреналової системи та її впливу на вуглеводний обмін на тлі тиреотоксикозу.

Тиреоїдні гормони посилюють всмоктування глюкози в кишечнику. Пришвидження всмоктування вуглеводів, посилення печінкового глікогенолізу спрямовані на забезпечення тканин необхідними субстратами окислення, що спостерігається при відносно нетяжкому тиреотоксикозі. У пацієнтів із тяжким тиреотоксикозом вміст глікогену в печінці значно зменшений, глікогеногенез ослаблений унаслідок зниження функції кори надниркових залоз. Тому у цих хворих нерідко натще спостерігається низький рівень глюкози в крові, глікемічні криві характеризуються значним пришвидшенням зниження глікемії. Вважають, що зниження секреції інсуліну при тиреотоксикозі є компенсаторною реакцією, яка забезпечує надходження глюкози з печінки.

Клінічні й експериментальні дослідження не дозволяють однозначно відповісти на запитання про первинну роль тиреоїдних гормонів у патогенезі ЦД. З одного боку, експеримент, у якому у тварин унаслідок годування екстрактом ЦД3 діабет розвивався лише після попереднього видалення підшлункової залози, вказує на те, що самі по собі тиреоїдні гормони не можуть призвести до діабету – він виникає лише за наявності схильності до нього. З іншого боку, тривале годування тиреоїдними гормонами призводило до формування у тварин стійкого порушення вуглеводного обміну і до незворотних змін у β -клітинах. У дослідях з ізольованою підшлунковою залозою шурів, які попередньо отримували тиреоїдин, показано, що чим вища доза тиреоїдних гормонів, тим менша стимульована глюкозою секреція інсуліну. Встановлено, що тироксин має пряму дію на стимульовану глюкозою секрецію інсуліну.

У клінічній практиці досить часто трапляються випадки поєднання тиреотоксикозу і ЦД. На сьогодні є відомості, які вказують на єдність патогенезу аутоімунних захворювань ЦД3 і ЦД1 типу. Так, захворюваність на ЦД серед осіб із різними формами ендокринопатій значно вища, ніж у загальній популяції. На єдиному патогенезі тиреотоксикозу, ЦД1 типу й інших ендокринопатій наголошують різні автори, які встановили, що антиген В8 часто виявляють у хворих із ЦД1 типу, ідіопатичною наднирковою недостатністю, дифузним токсичним зобом. Кожне з цих захворювань може передувати одне одному або розвиватися одночасно.

У зв'язку з тим, що на тлі тиреотоксикозу посилюється ліполіз, неоглікогенез, спостерігається інсулінорезистентність,

секреція інсуліну знижена, особливо у разі тяжкої форми, при поєднанні ЦД і тиреотоксикозу виникає значна загроза розвитку кетоацидозу. З іншого боку, декомпенсований ЦД спричиняє настання тиреотоксичного кризу.

Гіпотиреоз, не ускладнений ЦД, характеризується нормальним або дещо зниженим рівнем глюкози у крові, сповільненим всмоктуванням глюкози в кишечнику, у зв'язку з чим проби з навантаженням глюкозою дають характерні «плоскі» криві. У хворих на гіпотиреоз невисокий рівень глікемії під час проведення навантажувальних проб із глюкозою зумовлений не лише зменшенням всмоктування глюкози з кишечника, а й зниженням активності симпатoadреналової системи.

За даними літератури, поєднання ЦД й гіпотиреозу трапляється нечасто, але перебіг ЦД у разі приєднання гіпотиреозу погіршується. Часто гіпотиреоз на тлі ЦД може бути не розпізнаним упродовж багатьох років, перебігати приховано. Вважають, що причина пізнього виявлення гіпотиреозу – його поступовий розвиток.

Встановлено пряму залежність між ступенем зниження функції ЩЗ і тяжкістю ураження печінки, а також підвищенням тироксинзв'язувальної здатності сироватки. Це зумовлено змінами білкового складу сироватки крові, оскільки порушення функції печінки на тлі ЦД супроводжуються збільшенням вмісту глобулінових фракцій і зниженням рівня альбумінів. Тиреоїдні гормони зв'язуються з глобуліновими фракціями, що гальмує метаболізм гормонів.

Дослідженнями останніх десятиліть встановлено роль аутоімунних механізмів у розвитку гіпотиреозу й ЦД1 типу. За даними літератури, тиреоїдні аутоантитіла у хворих на ЦД виявляють частіше (19,4%), ніж у чоловіків-донорів (2,3%). У деяких пацієнтів із ЦД1 типу з наявністю антитиреоїдних антитіл діагностували субклінічний гіпотиреоз. Інші автори виявили субклінічний гіпотиреоз при ЦД1 типу у 17% жінок і 6,1% чоловіків.

Рання діагностика гіпотиреозу у хворих на ЦД має велике значення з точки зору розвитку можливих серцево-судинних ускладнень. Гіпотиреоз у пацієнтів із ЦД перебігає з вираженою гіперхолестеринемією, що призводить до збільшення смертності. Окремі автори вказують на значну частоту аутоімунного тиреоїду у хворих на ЦД. Причиною поєднання цих патологічних станів дослідники вважають одночасне ураження аутоімунним процесом підшлункової залози і ЩЗ.

Вивчаючи структуру острівців Лангерганса у померлих від тиреотоксикозу, дослідники виявили в них виражені дистрофічні зміни, що підтверджує можливість формування абсолютної інсулінової недостатності.

Під час гістологічного дослідження ЩЗ при алоксановому діабеті на початковому етапі встановлено зменшення розмірів фолікулів, нагромадження в них колоїду, збільшення висоти фолікулярних клітин, що свідчило про підвищення функціональної активності ЩЗ. На секційному матеріалі відзначено високий процент лімфоцитозу клітинних інфільтратів у ЩЗ у хворих на ЦД1 типу.

Згідно з даними літератури адекватне лікування тиреотоксикозу в поєднанні із ЦД дозволяє полегшити перебіг обох захворювань. Однак залишається не до кінця з'ясованим, що саме в кінцевому підсумку сприяє покращенню перебігу ЦД – досягнення еутиреоїдного стану чи безпосередній вплив на вуглеводний обмін анти-тиреоїдних препаратів. Відомо, що перебіг ЦД1 типу у юнацькому віці істотно не поліпшується, зникає лише схильність до розвитку кетоацидозу. Окремі дослідники повідомляли про зменшення потреби в інсуліні після досягнення еутиреозу.

Під час лікування гіпотиреозу, який поєднується із ЦД, необхідно визначити адекватну дозу препаратів тиреоїдних гормонів. Наведені дані вказують на необхідність ретельного спостереження за хворими з патологією ЩЗ і після нормалізації її функції.

R. Sari і співавт. вивчали функцію і об'єм ЩЗ у жінок з ожирінням. За результатами окремих досліджень, функція та об'єм ЩЗ можуть відрізнятися у жінок з ожирінням і без нього, при цьому дані про те, як на цих показниках може відобразитися зниження маси тіла, відсутні. У дослідженні взяли участь 98 жінок у пременопаузі (40,5±11,4 року) з еутиреозом і ожирінням (ІМТ 30 кг/м²) і 31 жінка (38,6±12,9 року) з нормальною масою тіла (індекс маси тіла, ІМТ <25 кг/м²). У всіх пацієнток оцінювали ІМТ, окружність талії, об'єм жирової маси і вагу. Функцію та об'єм ЩЗ визначали до і через 6 міс лікування ожиріння.

Встановлено позитивну кореляцію між об'ємом ЩЗ і масою тіла ($r=0,319$; $p=0,002$), ІМТ ($r=0,504$; $p<0,001$), часткою жирової тканини ($r=0,375$; $p=0,001$) та її масою ($r=0,309$; $p=0,01$), а також окружністю талії ($r=0,386$; $p=0,004$). Позитивну кореляцію також було виявлено між рівнем ТТГ і масою тіла ($r=0,227$; $p=0,042$) та масою жирової тканини ($r=0,268$; $p=0,038$). Через 6 міс лікування ожиріння об'єм ЩЗ ($p=0,008$) і рівень ТТГ ($p=0,006$) зменшилися лише у жінок з ожирінням, які втратили понад 10% маси тіла. Позитивна кореляція спостерігалася між динамікою об'єму ЩЗ і зміною маси тіла ($r=0,341$; $p=0,009$), а також динамікою маси жирової тканини ($r=0,406$; $p=0,013$). Автори зробили висновок, що об'єм і функція ЩЗ можуть змінюватися на тлі зниження маси тіла понад 10%, але ця зміна за своєю амплітудою не є клінічно значущою.

На нашу думку, усі виявлені авторами кореляційні зв'язки, незважаючи на їхню статистичну вірогідність, досить слабкі: коефіцієнт кореляції лише в одному випадку дещо перевищив 0,5. Тому ці дані не можна сприймати як показання до лікування ожиріння препаратами тиреоїдних гормонів. Якщо в осіб з ожирінням визначається відносно більш високий рівень ТТГ і більший об'єм ЩЗ, це ще не означає, що між цими явищами існує прямий причинно-наслідковий зв'язок. Наприклад, якщо пацієнти з ожирінням мають вищий рівень холестерину, це також не свідчить про те, що гіперхолестеринемія є причиною ожиріння і тим більше про те, що зниження рівня холестерину шляхом призначення статинів сприятиме нормалізації маси тіла.

Досить часто поєднання ЦД2 типу із захворюваннями ЩЗ неможливо пояснити спільними аутоімунними механізмами ураження ендокринних залоз, і в дослідників немає єдиної думки щодо цього питання. Каширина Е.П. і співавт., відзначаючи часте поєднання ЦД2 типу із зобом і гіпотиреозом, пояснюють цей факт зобогенним ефектом сульфаніламідних цукрознижувальних препаратів, однак припущення авторів потребує підтвердження. Існують думки про те, що хворі на ЦД2 типу з певних причин більш схильні до вузлуотворення у ЩЗ на тлі ендемічного дефіциту йоду, або в осіб із ЦД2 типу розвивається периферичний гіпотиреоз з переважним утворенням реверсивного Т₃ у периферичних тканинах зі структурними перебудовами в тканині ЩЗ. Відомо, що інсулін та ІФР-1 є синергістами з ТТГ в індукованні росту тиреоїдної тканини, причому в тиреоїдних вузлах ІФР-1 присутній у більших кількостях, ніж у навколишній тканині, а в тканині злоякісного утворення ЩЗ – наявний більшою мірою, ніж у нормальній. Не виключено, що гіперінсулінемія при ЦД2 типу може призводити до вузлуотворення в ЩЗ. З іншого боку, встановлено, що хворі на ЦД мають підвищені концентрації глікозилізованих ліпопротеїнів низької щільності, продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у крові, яким притаманний високий окисний потенціал. Ці речовини здатні пошкоджувати мембрани клітин, погіршуючи їхню функцію. Крім того, показано, що ліпопротеїни, особливо модифіковані пероксидацією чи глікозилуванням, можуть спричинити утворення імунних комплексів, які містять їх в якості антигена. Подібні імунні комплекси зумовлюють перетворення макрофагів у піністі клітини, посилюють дисфункцію епітелію інтими судин і пришвидшують розвиток

атеросклеротичної бляшки. Можна припустити, що ПОЛ, імунні комплекси ліпопротеїнів, не тільки впливають на інтиму судин, а й здатні порушити функції різних тканин і органів, у тому числі ЩЗ.

Можливо, частий розвиток змін структури і функції ЩЗ у хворих на ЦД2 типу пов'язаний із високим окисним стресом і пошкоджувальною дією ПОЛ на клітини ЩЗ. Непрямим підтвердженням запропонованої гіпотези можуть слугувати дані Гаспарян Е.Г. і співавт., згідно з якими в осіб із ПТГ ознаки аутоімунного ураження ЩЗ виявляли в 25,5% випадків, прихований чи явний гіпотиреоз мали 14,7% обстежених. Як вказують дослідники, частота виявлення ознак аутоімунного ураження ЩЗ наростала на тлі посилення порушень вуглеводного обміну. ПТГ описують як початкову стадію ЦД, і, можливо, посилення окисного стресу у разі погіршення вуглеводного й жирового обміну призводить до прогресування патології ЩЗ.

Чому настільки важливо враховувати навіть незначне зниження функції ЩЗ у хворих на ЦД?

Слід підкреслити, що за цих умов дефіцит тиреоїдних гормонів в організмі спричиняє розвиток атеросклерозу, який при цьому швидко прогресує, має множинну локалізацію. Крім того, гіпотиреоз викликає затримку натрію і води в організмі, нагромадження протеогліканів і глікопротеїнів, у тому числі в судинах; виникає набряклість судинної стінки, унаслідок чого підвищується її чутливість до циркулюючих катехоламінів, порушується функція ендотелію.

У разі дефіциту тиреоїдних гормонів знижується секреція натрійуретичного пептиду. Це призводить до ще більшого підвищення артеріального тиску (АТ) у таких хворих і розвитку рефрактерності, а також зумовлює необхідність посилення у них гіпотензивної терапії, незважаючи на ятрогенний генез гіпотиреозу. У такій ситуації важливо насамперед усунути гіпофункцію ЩЗ. На сьогодні остаточно переглянуто думку про те, що препарати тиреоїдних гормонів протипоказані при артеріальній гіпертензії (АГ), оскільки підвищують серцевий викид, і небезпечні при порушеннях вуглеводного обміну через їхню діабетогенну дію.

Дані більшості спостережень не підтвердили точку зору про те, що лікування препаратами тиреоїдних гормонів прокує ішемію міокарда у хворих на ЦД з АГ. Електрокардіограми, зареєстровані до і через 50-70 хв після прийому Т₃ і/або Т₄, у жодному випадку не виявили негативної динаміки зубця Т, а також виникнення аритмій серця. Такий контроль автори здійснювали систематично, аж до досягнення у пацієнтів еутиреоїдного стану. Дозу тиреоїдних гормонів підбирали поступово, розпочинаючи з низької (12,5 мкг L-тироксину) і збільшуючи її через кожні 15-30 днів з урахуванням стану хворого і під контролем ЕКГ. Динаміка АТ до і після компенсації гіпотиреозу, за даними дослідників, полягала у зниженні систолічного АТ від 190 до 150 мм рт. ст., діастолічного АТ – від 110 до 90 мм рт. ст., при цьому гіпотензивну терапію не змінювали. Встановлено відновлення чутливості до гіпотензивної терапії, подолано рефрактерність АГ. Крім того, за допомогою препаратів тиреоїдних гормонів вдалося нормалізувати високу і стійку гіперхолестеринемію.

Хворих на ЦД2 типу слід відносити до групи високого ризику щодо розвитку АГ, оскільки гіперінсулінемія порушує транспорт електролітів через клітинні мембрани, зумовлює нагромадження внутрішньоклітинного кальцію, що, у свою чергу, підвищує чутливість до пресорних факторів, посилює гіпертрофію і гіперплазію м'язового шару судин, порушує тонус міокарда і призводить до його гіпертрофії, посилення атерогенезу, гіперсекреції катехоламінів, а отже, до АГ.

Наведені факти вказують на значну поширеність і різноманітність структурно-функціональних змін ЩЗ на тлі ЦД2 типу.