

Н. О. АБРАМОВА, Н. В. ПАШКОВСКАЯ (Черновцы)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ЭУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»
<natalloka84@gmail.com>

Любые острые и хронические заболевания, вовлекающие в патологический процесс весь организм, могут вызвать нарушения обмена тиреоидных гормонов на фоне отсутствия сопутствующей патологии щитовидной железы, гипофиза и (или) гипоталамуса. Такие нарушения называют «синдромом эутиреоидной патологии» (СЭП), или «синдромом низкого T_3 », и встречаются у 70 % госпитализированных. В данном обзоре мы рассмотрели этиологию, патогенез и частично пути коррекции синдрома эутиреоидной патологии.

Ключевые слова: синдром эутиреоидной патологии, синдром низкого T_3 , нарушение обмена тиреоидных гормонов.

Любые острые и хронические заболевания, вовлекающие в патологический процесс весь организм, могут вызвать нарушения обмена тиреоидных гормонов на фоне отсутствия сопутствующей патологии щитовидной железы (ЩЖ), гипофиза и (или) гипоталамуса [14]. Такие нарушения принято называть «синдромом эутиреоидной патологии» (СЭП). Понятие СЭП отображает лабораторные изменения обмена тиреоидных гормонов и характеризуется снижением в сыворотке крови уровня трийодтиронина (T_3), увеличением содержания обратного трийодтиронина (rT_3), нормальным или повышенным уровнем тироксина (T_4), сопровождающихся неадекватно нормальным уровнем тиротропного гормона (ТТГ) [15].

СЭП является распространённым явлением в клинической практике внутренних болезней, чаще всего СЭП характеризуется снижением уровня сывороточного T_3 и встречается у 70 % госпитализированных [41]. Уровень сывороточный T_3 может колебаться от низкого до нормального, в среднем на 40 % ниже нормальных референтных значений [9].

Существуют различия в механизмах развития СЭП в острой и хронической фазах заболеваний. В острой фазе обмен тиреоидных гормонов нарушается преимущественно на периферии и проявляется повышенным их разрушением и сниженной продукцией ТТГ в результате локального повышения уровня дейодиназы типа 2 (D_2). При переходе заболевания в хроническую фазу к указанным изменениям присоединяется ещё и нейроэндокринный компонент, характеризующийся угнетением продукции тиролиберина (ТРГ) в гипоталамусе [30]. Данные изменения направлены на снижение энергетических затрат, связанных с повышенным метаболизмом, что характерно для стрессовых состояний, ведь они сопровождаются такими процессами, как повышенный расход энергии, гипергликемия и потеря мышечной массы [11, 14].

В норме 80–90 % T_3 вырабатывается на периферии путём дейодирования 40 % циркулирующего T_4 при участии дейодиназ и только 10–20 % образуется в ЩЖ [14]. Поэтому нарушение этого механизма сопровождается тяжёлым клеточным гипотиреозом, тогда как сывороточный уровень T_3 снижается до 30–40 %, но все ещё остаётся в пределах «нормальных референтных величин», снижение уровня T_3 в тканях составляет более 70–80 % [33].

Учитывая, что СЭП является частью генерализованного ответа организма на стрессовый фактор, интересно рассмотреть механизмы его возникновения у па-

циентов с метаболическим синдромом (МС), так как инсулинорезистентность (ИР) и центральное ожирение сопровождаются рядом патофизиологических механизмов, которые приводят к тотальному поражению всех органов и систем.

Одним из возможных механизмов является *нарушение активности дейодиназ*.

Идентифицированы три типа дейодиназ (D): D₁ находится в печени и почках, D₂ – в сердце, коронарных артериях, гладких мышцах артерий, скелетных мышцах, нервной системе, в жировой ткани и в ЩЖ, D₃ – в эмбриональной ткани, плаценте, печени и коже [13].

D₁ и D₂ участвуют в превращении T₄ в его активный метаболит T₃ путём дейодирования в положениях 5 (D₁) и 5' (D₁ та D₂), с помощью D₁ происходит продукция T₃ для экспорта в плазму, D₂ регулирует локальную тканевую активность T₃ и доступность его для ядерных рецепторов [18, 43]. В то же время D₃ инактивирует тиреоидные гормоны путём образования rT₃ из T₄ и дейодитрониона (T₂) из T₃ и rT₃ [22].

Известно, что в условиях стресса, ожирения, резистентности к инсулину, на фоне заболеваний печени, почек и другой сопутствующей патологии наблюдается снижение активности D₁ и повышение активности D₂ и D₃ [33].

Тиреоидные гормоны регулируют функционирование адренорецепторов артериальной стенки. Так, в норме они повышают плотность β-адренорецепторов (β-АР), которые отвечают за расширение сосудов. В условиях сниженной периферической активности тиреоидных гормонов, которая проявляется периферическим гипотиреозом, количество β-АР значительно снижается, а количество α-АР увеличивается, что сопровождается повышением уровня артериального давления (АД). Отмечено повышение активности D₂ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которое является компенсаторной реакцией организма на тканевый дефицит тиреоидных гормонов [14].

Следующей причиной нарушения обмена тиреоидных гормонов является *угнетение связывания тиреоидных гормонов с белками-переносчиками и нарушенное связывание с тканями-мишенями*. Основная масса тиреоидных гормонов в сыворотке крови находится в связанном с белками состоянии, такими как тироксинсвязывающий глобулин, транстиреин и альбумин. Только 0,03 % общего T₄ и 0,3 % общего T₃ циркулируют в крови в несвязанной форме и доступны для транспорта через клеточные мембраны [29, 31].

Веществами, способными нарушать связывание T₄ с транспортными белками, являются свободные жирные кислоты, которые в большом количестве попадают в портальную систему при МС. Кроме того, при МС возникает жировой гепатоз печени, для которого характерно нарушение захвата T₄ гепатоцитами вследствие повышения уровня билирубина [15].

Из-за увеличения активности D₃, в случае развития СЭП, повышается уровень rT₃, который также угнетает связывание тиреоидных гормонов с рецепторами и захват T₃ и T₄ клетками [33].

Повышенная продукция провоспалительных цитокинов, характерная для МС, сопровождается угнетением таких рецепторов тиреоидных гормонов (ТР), как α, β и их ядерного партнёра – ретиноидного рецептора X (RXRG) [21–23].

Некоторые исследователи установили снижение уровня ядерного ТР β1 в печени и почках, чем можно объяснить сниженную экспрессию мРНК D₁ и уменьшение уровня T₃ [36].

На фоне стрессового состояния, вызванного основным заболеванием, у пациентов нарушен захват T₄ гепатоцитами. Вследствие негативного энергетического баланса происходит истощение аденозин-5-трифосфата в гепатоцитах, что приводит к снижению образования T₃ путём монодейодирования с помощью D₁ [23, 30].

Распад и растворение тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Некоторыми исследователями обнаружено, что воспалительные процессы могут сопровождаться растворением ТСГ, что сопровождается снижением связывания T₄ с ТСГ. У некоторых пациентов на фоне хронических заболеваний печенью производит-

ся растворимая форма ТСГ, афинность которой к тиреоидным гормонам в 10 раз ниже, в результате чего значительно уменьшается способность к связыванию последних [25, 42].

Нарушение активности транспортёров тиреоидных гормонов. Монокарбоксилат-транспортёр-8 (МКТ-8) имеет афинность к T_3 , T_4 и ТТГ и находится в сердце, мозге, печени, скелетных мышцах и почках. Монокарбоксилат-транспортёр-10 (МКТ-10) обнаружен в сердце, скелетных мышцах, почках, плаценте и кишечнике [29, 31].

Выявлено снижение МКТ-8 в печени крыс по мере их старения [23]. У мышей с нуль-мутацией гена МКТ-8, которая характеризовалась отсутствием протеина МКТ-8, обнаружен блок транспорта T_3 в клетки мозга, что может привести к инактивации аккумулярованного в кровеносном русле T_3 нейрональной D_3 [38].

Другое исследование показало повышение экспрессии генов МКТ-8 и МКТ-10 и положительные корреляционные связи с тяжестью СЭП, что авторы объясняют развитием адаптационных процессов к низкому уровню T_3 в некоторых тканях за счёт повышения экспрессии транспортёров тиреоидных гормонов. Однако исследователям не удалось определить уровни этих транспортёров, поэтому неизвестно, увеличивалось ли их содержание в тканях [29].

Нарушение секреции тиреотропин-релизинг гормона (ТРГ) и ТТГ. D_2 обнаружена в клетках центральной нервной системы (ЦНС), в том числе в гипофизе и гипоталамусе. Имеются сведения о том, что 80 % T_3 в мозге производится путём дейодирования T_4 в T_3 при помощи D_2 [30, 31]. Кроме того, известно, что в гипофизе обнаружено высокое количество D_2 и низкое D_1 и D_3 [17]. На фоне хронической сопутствующей патологии наблюдается снижение активности D_1 и повышение активности D_2 и D_3 [13, 23, 44].

Такие изменения приводят к тому, что уровень T_3 в гипофизе находится в пределах нормы благодаря сохранённой его конверсии из T_4 при помощи D_2 , поэтому ТТГ также соответствует пределам нормы. С помощью такого же механизма происходит торможение продукции ТРГ в гипоталамусе, который регулирует обмен ТТГ по принципу обратной связи [16, 43]. Кроме того, лептин в норме является стимулятором синтеза ТТГ, но на фоне резистентности рецепторов к лептину этой стимуляции не происходит и исчезает ещё один из механизмов регулирования его продукции [4, 8].

Таким образом, ТТГ является ненадёжным индикатором обмена тиреоидных гормонов на периферии на фоне заболеваний, вызывающих СЭП.

Следующий механизм нарушения регуляции продукции ТРГ связан с повышенным транспортом тиреоидных гормонов с помощью их транспортёров. У мышей с нуль-мутацией гена МКТ-8, связанной с отсутствием протеина МКТ-8, отмечено повышение экспрессии ТРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, что свидетельствует о причастности этого транспортёра к регуляции выработки ТРГ [38].

L. Mebis и соавт. обнаружили увеличение экспрессии генов, в частности мРНК, МКТ-10, и органического анион ко-транспортного полипептида (ОАТП1С1), в клетках ЦНС у пациентов на фоне хронической сопутствующей патологии, что сопровождалось локальным увеличением количества тиреоидных гормонов в гипоталамусе и нарушением продукции ТРГ в ответ на снижение их сывороточной концентрации [30].

Третий механизм нарушения регуляции выделения ТРГ связан с увеличением активности D_3 . Так, в модели хронического воспалительного процесса на мышцах выявлено снижение экспрессии D_3 мРНК в области паравентрикулярных ядер гипоталамуса [7].

Нейроны, продуцирующие ТРГ, стимулируются сигнальной системой меланокортина, которая производит как антагонисты, так и синергисты выделения ТРГ.

Нейроны, продуцирующие альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ), являются активирующими, а нейроны, синтезирующие нейропептид У (НПУ), угнетают продукцию ТРГ [27, 31]. Лептин является одним из регуляторов этой

системы, он активирует нейроны, вырабатывающие α -МСГ. Так, при голодании происходит угнетение α -МСГ и ТРГ-зависимой продукции ТТГ [27].

Следовательно, можно предположить, что в случае резистентности рецепторов к лептину не происходит стимулирующего влияния лептина на α -МСГ-продуцирующие нейроны и это сопровождается снижением продукции ТРГ.

Причиной сниженной продукции ТРГ может быть также угнетение экспрессии гена ТРГ, связанное с различными факторами. Так, длительная инфузия интерлейкина 1 (IL-1) привела к снижению содержания мРНК ТРГ в гипоталамусе у крыс. Механизм такого влияния ещё не изучен, но есть предположение, что оно является результатом воздействия цитокинов на рецепторы тиреоидных гормонов. Известно, что тиреоидные гормоны влияют на экспрессию генов клеток всего организма через лигандзависимые факторы транскрипции, которыми и являются специфические нуклеарные рецепторы, модифицирующие транскрипцию генов [12, 16].

ТРГ, кроме повышения выделения ТТГ, стимулирует D_1 и угнетает активность D_3 , поэтому нарушение его продукции влияет на развитие СЭП как через систему гипофиз–щитовидная железа централизованно, так и путём нарушения метаболизма тиреоидных гормонов на периферии [12]. О нейроэндокринном происхождении СЭП свидетельствует восстановление секреции ТТГ и возвращение уровней T_3 и T_4 к нормальным значениям после инфузии ТРГ [40].

Влияние провоспалительных цитокинов. Известно, что в основе патогенеза МС лежат ИР и центральное ожирение, сопровождающиеся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Лептинорезистентность сопровождается повышенной секрецией адипоцитами цитокинов на фоне повышенной продукции лептина [39].

Активация ядерного фактора каппа (NF- κ b) является ключевым механизмом в развитии СЭП, так как его гиперпродукция, стимулированная цитокинами, в том числе туморнекротизирующим фактором альфа (TNF- α), как было показано на модели с использованием Нер-G2 клеток, сопровождается снижением образования T_3 и угнетением экспрессии гена D_1 [32].

S. M. Wajner и соавт. [41] доказали, что у пациентов на фоне гиперпродукции интерлейкина-6 (IL-6) происходит снижение D_1 - и D_2 - стимулированной конверсии T_4 в T_3 и увеличение образования rT_3 в результате стимуляции D_3 как следствие оксидативного стресса, который приводит к истощению запасов восстановленного глутатиона.

Гиперпродукция интерлейкинов IL-1 и IL-6 сопровождается снижением экспрессии гена D_1 в результате угнетения активности стероидного коактиватора рецепторов 1 (SRC-1) [45].

Так, воспалительный ответ, индуцированный введением сублетальных доз бактериального эндотоксина, сопровождался снижением активности рецепторов тиреоидных гормонов в культуре клеток гепатомы под влиянием провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 и IL-6 [21, 22].

Длительная инфузия IL-1 крысам привела к снижению концентрации тиреоидных гормонов и угнетению экспрессии гена ТРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [16].

Кроме того, цитокины нарушают функцию ЩЖ. В частности, TNF- α и IL-1 препятствуют захвату йода, TNF- α , IL-1 и интерферон γ (IFN- γ) снижают синтез тиреоглобулина и T_3 , TNF- α , IL-1 и интерферон α (IFN- α) угнетают активность тиреопероксидазы, нарушают увеличение количества тиреоцитов и высвобождение тиреоидных гормонов [23, 28], под влиянием цитокинов происходит также угнетение рецепторов тиреоидных гормонов [28].

Выявлены негативные корреляционные связи между уровнем С-реактивного белка и T_3 у пациентов с МС [17].

Лептин является гормоном, который вырабатывается жировой тканью для регуляции процесса насыщения, стимулирует выделение перечисленных цитокинов, поэтому увеличение его уровня непременно приводит к нарушению тиреоидного гомеостаза. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с ожирением на фоне лептинорезистентности наблюдается снижение уровня сы-

вороточного T_3 , вследствие угнетения активности D_1 . Кроме того, у них отмечается снижение уровня ТТГ в результате активации D_2 в гипофизе [7, 8]. Лептин в норме также стимулирует продукцию ТТГ гипофизом. Из-за резистентности рецепторов к лептину происходит угнетение этого процесса, что вызывает снижение продукции ТТГ [4].

Несмотря на то, что в некоторых исследованиях выявлено повышение уровня ТТГ у пациентов на фоне ожирения по сравнению с группой здоровых, его значение все ещё находилось в пределах нормальных референтных значений [26].

В результате исследований последних лет выявлены положительные корреляционные связи между показателями нарушенного метаболизма тиреоидных гормонов и компонентами МС.

Так, во многих работах установлены положительные корреляционные связи между уровнем ТТГ и количеством холестерина в сыворотке крови, липопротеинами низкой плотности, содержанием триацилглицеролов [2, 26].

Представляют интерес наблюдения К. Saltiki и соавт. [19], которые установили положительную корреляционную зависимость между уровнями АД систолического и диастолического и продуктом умножения значений свободного (cT_4) на ТТГ – «в $cT_4 \times$ ТТГ-продуктом», который авторы расценивали как индекс резистентности к T_4 . Также выявлено, что чаще всего АГ встречается у пациентов с уровнем ТТГ > 2 мМЕ/л.

У пациентов с повышенным уровнем ТТГ обнаружено снижение затрат энергии в состоянии покоя, авторы связывают это явление с нарушенным метаболизмом тиреоидных гормонов на периферии вследствие патологического влияния лептинорезистентности и гиперлептинемии [6].

Интересно, что рецепторы к ТТГ находятся в бурой жировой ткани. Исследователи провели инкубацию бурых жировых клеток при ТТГ и обнаружили повышение мРНК D_2 и активности фермента. Таким образом, на фоне увеличения уровня ТТГ повышается продукция T_3 тканями, т. е. активируется компенсаторный механизм [10].

У пациентов с ожирением отмечено увеличение уровня ТТГ, кортизола и пролактина, которые снижались после коррекции их массы тела [1].

В исследовании А. А. Логвиненко и соавт. [2] выявлено достоверно более высокий уровень инсулина и НОМА-IR у больных с нарушением функции щитовидной железы по сравнению с группой больных тиреотоксикозом и здоровых, у которых эти показатели были в пределах нормы, что свидетельствует о наличии у больных на фоне тиреоидной недостаточности проявлений ИР.

Некоторые исследователи обнаружили отрицательные корреляционные связи между уровнем cT_4 и холестерином сыворотки крови, уровнем липопротеинов низкой плотности, триацилглицеролов и положительную корреляционную связь с содержанием липопротеинов высокой плотности. Также они выявили отрицательную корреляционную связь между cT_4 и индексом НОМА-IR. Поэтому авторы сделали вывод, что у пациентов с низким нормальным уровнем cT_4 развивается ИР и увеличивается риск развития сердечно-сосудистой патологии [35]. Низкий уровень T_4 и высокий ТТГ у лиц с повышенной массой тела, независимо от того были ли они курильщиками, также обнаружены норвежскими учёными [3].

У пациентов с ожирением, кроме снижения уровня T_4 , незначительного увеличения ТТГ, обнаружено также снижение содержания T_3 и соотношения T_3/T_4 по сравнению с группой здоровых, что было наиболее выражено у пациентов со сниженным уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), т. е. с центральным ожирением. Назначение низких доз T_3 способствовало увеличению уровня тиреоидных гормонов и соотношения T_3/T_4 , которое отражает периферический метаболизм тиреоидных гормонов, снижению концентрации липопротеинов низкой плотности и повышению уровня С-пептида на фоне увеличения показателей ГСПГ. Повышение уровня С-пептида связано с улучшением высвобождения его из печени, о чём свидетельствует снижение коэффициента инсулин/С-пептид. Автор считает, что снижение уровня ГСПГ обусловлено нарушенным дейодированием тиреоидных гормонов на периферии и ИР [20].

Таким образом, патологические процессы, характерные для МС, способствуют нарушению гомеостаза тиреоидных гормонов, в результате чего развивается СЭП, увеличивается частота аутоиммунных заболеваний и узловой гиперплазии ЩЖ. Однако этот процесс не односторонний, снижение тиреоидного обеспечения организма сопровождается уменьшением использования энергетических ресурсов организма, что приводит к увеличению массы тела пациентов, усугублению ИР и всех компонентов МС – развивается «порочный круг», требующий дальнейшего изучения и коррекции.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Демидова Т. Ю., Галлиев О. Р. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома // *Терапевт. арх.* – 2009. – № 4. – С. 69–73.
2. Логвищенко А. О., Митченко О. І., Романов В. Ю. та ін. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози // *Укр. кардіол. журн.* – 2009. – № 4. – С. 56–61.
3. Asvold B. O. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – N 94. – P. 5023–5027.
4. Aydogan B. I., Sahin M. Adipocytokines in Thyroid Dysfunction // *ISRN Inflammation.* – 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа к журн.: <http://www.hindawi.com/isrn/inflammation/2013/646271/>.
5. Ayturk S., Gursoy A., Kut A. et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161. – P. 599–605.
6. Biondi B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship // *The journal of clinical endocrinology and metabolism.* – 2010. – Vol. 95, N 8. – Режим доступа: <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2010-1245>.
7. Boelen A., Kwakkel J., Wiersinga W. M. et al. Chronic local inflammation in mice results in decreased TRH and type 3 deiodinase mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus independently of diminished food intake // *J. Endocrinol. December.* – 2006. – Vol. 191. – P. 707–714.
8. Boelen A., Kwakkel J., Vos X. G. et al. Differential effects of leptin and refeeding on the fasting-induced decrease of pituitary type 2 deiodinase and thyroid hormone receptor $\beta 2$ mRNA expression in mice // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 190. – P. 537–544.
9. Chopra I. J. A radioimmunoassay for measurement of 3,3'-diiodothyronine sulfate: Studies in thyroidal and nonthyroidal diseases, pregnancy, and fetal/neonatal life // *Metabolism.* – 2004. – Vol. 53, N 4. – P. 538–543.
10. De Lloyd A., Bursell J., Gregory J. W. et al. TSH receptor activation and body composition // *J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 204. – P. 13–20.
11. De Vries E. M., Fliers E., Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome // *J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 225, N 3. – P. 67–81.
12. Debaveye Y., Ellger B., Mebis L. et al. Tissue Deiodinase Activity during Prolonged Critical Illness: Effects of Exogenous Thyrotropin-Releasing Hormone and Its Combination with Growth Hormone-Releasing Peptide-2 // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146, N 12. – P. 5604–5611.
13. Dentice M., Salvatore D. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation // *J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 209, N 3. – P. 273–282.
14. Economidou F., Douka E., Tzanela M. et al. Thyroid function during critical illness // *Hormones (Athens).* – 2011. – Vol. 10, N 2. – P. 117–124.
15. Farwell A. P. Nonthyroidal illness syndrome // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2013. – Vol. 20, N 5. – P. 478–484.
16. Fliers E., Guldenaar S. E. F., Wiersinga W. M. et al. Decreased Hypothalamic Thyrotropin-Releasing Hormone Gene Expression in Patients with Nonthyroidal Illness // *The J. of Clin. Endocrinol. & Metabolism December.* – 1997. – Vol. 82, N 12. – P. 4032–4036.
17. Fortes P. C., Carrero J. J., Hauser A. et al. Association between euthyroid sick syndrome and metabolic syndrome in dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 11–27.
18. Galton V. A., Schneider M. J., Clark A. S. Life without thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion: studies in mice devoid of the 5'-deiodinases // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150, N 6. – P. 2957–2963.
19. Katerina S., Voidonikola P., Stamatelopoulos K. et al. Association of thyroid function with arterial pressure in normotensive and hypertensive euthyroid individuals: A cross-sectional study // *Thyroid Research.* – 2008. – Vol. 1, N 3. – P. 1186–1188.

20. *Krotkiewski M.* Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 440, N 2–3. – P. 85–98.
21. *Kwakkel J., Chassande O., van Beeren H. C.* Lacking thyroid hormone receptor β gene does not influence alterations in peripheral thyroid hormone metabolism during acute illness // *J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 197. – P. 151–158.
22. *Kwakkel J., Fliers E., Boelen A.* Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level (review article) // *Neth. J. Med.* – 2011. – Vol. 69, N 5. – P. 224–228.
23. *Lado-Abeal J.* Thyroid hormones are needed to sustain “inappropriately” normal TSH during non-thyroidal illness syndrome: a clinical observation in severely ill patients with primary hypothyroidism // *Neuroendocrin. Lett.* – 2015. – Vol. 36, N 1. – P. 41–47.
24. *Lado-Abeal J., Romero A., Castro-Piedras I.* et al. Thyroid hormone receptors are down-regulated in skeletal muscle of patients with non-thyroidal illness syndrome secondary to non-septic shock // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163, N 5. – P. 765–773.
25. *Larsen P. R., Zavacki A. M.* Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action // *Eur. Thyroid J.* – 2012. – Vol. 1, N 4. – P. 232–242.
26. *Lee Y. K., Kim J. E., Oh H. J.* et al. Serum TSH Level in Healthy Koreans and the Association of TSH with Serum Lipid Concentration and Metabolic Syndrome // *Korean J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 26, N 4. – P. 432–439.
27. *Légrádi G., Emerson C. H., Ahima R. S.* et al. Leptin Prevents Fasting-Induced Suppression of Prothyrotropin-Releasing Hormone Messenger Ribonucleic Acid in Neurons of the Hypothalamic Paraventricular Nucleus // *Flier Endocrinology.* – 1997. – Vol. 138, N 6. – P. 2569–2576.
28. *Mancini A., Di Segni C., Raimondo S.* et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation // *Mediators of Inflammation.* – 2016. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6757154>.
29. *Mebis L., Debaveye Y., Ellger B.* et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, N 5. – P. 147.
30. *Mebis L., Paletta D., Debaveye Y.* et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161. – P. 243–250.
31. *Mebis L., Van den Berghe G.* Thyroid axis function and dysfunction in critical illness // *Clin. Endocrinol. & Metabolism.* – 2011. – Vol. 25, N 5. – P. 745–757.
32. *Nagaya T., Fujieda M., Otsuka G.* et al. A potential role of activated NF- κ B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, N 3. – P. 393–402.
33. *Peeters R. P., Geyten S. V., Wouters P. J.* et al. Tissue thyroid hormone levels in critical illness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – N 12. – P. 6498–6507.
34. *Rezzonico J., Rezzonico M., Pusiol E.* et al. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18. – P. 461–464.
35. *Roos A., Bakker S. J. L., Links T. P.* et al. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects // *The J. of Clin. Endocrinol. & Metabolism* February. – 2007. – Vol. 92, N 2. – P. 491–496.
36. *Silvestri E., Lombardi A., de Lange P.* et al. Age-related changes in renal and hepatic cellular mechanisms associated with variations in rat serum thyroid hormone levels // *Endocrinol. and metabolism.* – 2008. – Vol. 294, N 6. – P. 1160–1168.
37. *Stabouli S., Papakatsika S., Kotsis V.* Hypothyroidism and Hypertension: Mechanisms of Hypothyroidism-related Hypertension / S. Stabouli // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2010. – Vol. 8, N 11. – P. 1157–1163.
38. *Trajkovic M., Visser T. J., Mittag J.* et al. Abnormal thyroid hormone metabolism in mice lacking the monocarboxylate transporter 8 // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, N 3. – P. 627–635.
39. *Tsiotra P. C., Boutati E., Dimitriadis G.* et al. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells // *BioMed. Research. International.* – 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа к журн.: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/487081>.
40. *Vanhorebeek I., Van den Berghe G.* The Neuroendocrine Response to Critical Illness is a Dynamic Process // *Crit. Care Clin.* – 2006. – Vol. 22. – P. 1–15.
41. *Wajner S., Goemann L. M., Bueno A. L.* IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells // *The J. of Clin. Investigation.* – 2011. – Vol. 121, N 5. – P. 1834–1845.
42. *Warner M. H., Beckett G. J.* Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update // *J. Endocrinol. April.* – 2010. – Vol. 205. – P. 1–13.

43. Williams G. R., Duncan Bassett J. H. Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase Deiodinases: the balance of thyroid hormone // J. of Endocrinol. – 2011. – Vol. 209. – P. 261–272.
44. Wittmann G., Harney J. W., Singru P. S. et al. Inflammation-inducibile type 2 deiodinase expression in the leptomeninges, choroid plexus, and at brain blood vessels in male rodents // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155. – P. 2009–2019.
45. Yu J., Koenig R. J. Induction of type 1 iodothyronine deiodinase to prevent the nonthyroidal illness syndrome in mice // Endocrinol. – 2006. – Vol. 147, N 7. – P. 3580–3585.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИНДРОМ НЕТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Н. О. Абрамова, Н. В. Пашковська (Чернівці)

Будь-які гострі та хронічні захворювання, що втягують у патологічний процес весь організм, можуть викликати порушення обміну тиреоїдних гормонів на фоні відсутності супутньої патології щитоподібної залози, гіпофіза та (або) гіпоталамуса. Такі порушення називають «синдромом нетиреоїдної патології» (СНТП), або «синдромом низького T_3 », і зустрічаються у 70 % госпіталізованих. У даному огляді ми розглянули етіологію, патогенез та частково шляхи корекції синдрому нетиреоїдної патології.

Ключові слова: синдром нетиреоїдної патології, синдром низького T_3 , порушення обміну тиреоїдних гормонів.

CURRENT VIEWS ON NONTHYROIDAL ILLNESS SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE (REVIEW)

N. O. Abramova, N. V. Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

Any acute and chronic diseases that involve the whole organism into pathological process, can cause violation of thyroid hormones metabolism against a background of absence of concomitant diseases of thyroid gland, pituitary gland or hypothalamus. Such violations are called “nonthyroidal illness syndrome” (NTIS) or “low T_3 syndrome” and occur in 70 % of hospitalized patients. In this review we described etiology, pathogenesis and partly ways of correction of NTIS.

Key words: nonthyroidal illness syndrome, low T_3 syndrome, violation of thyroid hormones metabolism.