



Актуальные аспекты экстрагенитальной патологии: в фокусе – недостаточность секреторной функции щитовидной железы и дисфункциональные расстройства билиарного тракта

М.Ю. Рожкова✉, Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, В.В. Голошубина

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉marroj@mail.ru

Аннотация

Важным аспектом прегравидарной подготовки являются оценка состояния здоровья женщины и выявление экстрагенитальной патологии. В представленном обзоре описаны две актуальные проблемы, связанные со здоровьем женщин репродуктивного возраста, недостаточное внимание к которым со стороны врача первого контакта (терапевта, врача общей практики) может в дальнейшем осложнить течение беременности: снижение гормональной функции щитовидной железы и дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Рассмотрены основные патогенетические связи между недостаточностью секреторной функции щитовидной железы и функциональным состоянием билиарного тракта. Врачам первого контакта, в том числе и в рамках прегравидарной подготовки, целесообразно обследовать пациенток репродуктивного возраста с билиарными расстройствами на предмет возможного наличия тиреоидной недостаточности, что будет способствовать раннему выявлению экстрагенитальной патологии.

Ключевые слова: экстрагенитальная патология, прегравидарная подготовка, беременность, врач первого контакта, терапевт, врач общей практики, диагностика, гипотиреоз, дисфункциональные расстройства билиарного тракта.

Для цитирования: Рожкова М.Ю., Трухан Д.И., Иванова Д.С., Голошубина В.В. Актуальные аспекты экстрагенитальной патологии: в фокусе – недостаточность секреторной функции щитовидной железы и дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 6–11. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00215

Actual aspects of extragenital pathology: focus on insufficiency of the secretory function of the thyroid gland and dysfunctional disorders of the biliary tract

Mariia Yu. Rozhkova✉, Dmitry I. Trukhan, Daria S. Ivanova, Viktoriia V. Goloshubina

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉marroj@mail.ru

Abstract

An important aspect of preconception preparation is the assessment of a woman's health and the identification of extragenital pathology. In the presented review, there are two urgent problems related to the health of women of reproductive age, insufficient attention to which by the first contact doctor (therapist, general practitioner) can further complicate the course of pregnancy – a decrease in hormonal function of the thyroid gland and dysfunctional disorders of the biliary tract. The main pathogenetic links between the insufficiency of the secretory function of the thyroid gland and the functional state of the biliary tract are considered. It is advisable for first contact physicians, including as part of preconception preparation, to examine patients of reproductive age with biliary disorders for the possible presence of thyroid insufficiency, which will contribute to the early detection of extragenital pathology.

Key words: extragenital pathology, preconception preparation, pregnancy, first contact doctor, internist, general practitioner, diagnostics, hypothyroidism, dysfunctional disorders of the biliary tract.

For citation: Rozhkova M.Yu., Trukhan D.I., Ivanova D.S., Goloshubina V.V. Actual aspects of extragenital pathology: focus on insufficiency of the secretory function of the thyroid gland and dysfunctional disorders of the biliary tract. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 6–11. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00215

Прегравидарная подготовка (от лат. *gravida* – беременная, *pre* – предшествие, предшествующий) включает в себя комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на адекватное зачатие, течение беременности и родов.

Важным аспектом прегравидарной подготовки являются оценка состояния здоровья женщины и выявление экстрагенитальной патологии (ЭГП). Основная ответственность и нагрузка на данном этапе ложится на врача первого контакта (участкового терапевта или врача общей практики) и подразумевает проведение

диагностических мероприятий по двум направлениям: выявление первичной (не связанной с беременностью) ЭГП и профилактика развития вторичной ЭГП, которая возникает при беременности [1].

Рассмотрим две актуальные проблемы, связанные со здоровьем женщин репродуктивного возраста, недостаточное внимание к которым со стороны врача первого контакта может в дальнейшем осложнить течение беременности: снижение гормональной функции щитовидной железы (ЩЖ) и дисфункциональные расстройства билиарного тракта (БТ), которые, как показывают ис-

следования последних лет, тесно взаимосвязаны между собой.

Недостаточность секреторной функции ЩЖ

Заболевания ЩЖ занимают одно из центральных мест в клинической эндокринологии. Этот орган, по форме напоминающий бабочку, весит от 20 до 40 г, но его патология по распространенности делит пальму первенства с сахарным диабетом, намного опережая другие эндокринные нарушения. Значимость патологии ЩЖ особенно возросла в последние годы в связи с ростом йододефицитных состояний и последствиями аварий на АЭС в Чернобыле и Фукусиме. Гипотиреоз – клинический синдром, вызванный длительным стойким недостатком гормонов ЩЖ в организме или снижением их биологического эффекта на ткани-мишени [2, 3].

Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2,0%, субклинического – до 10% у женщин и до 3% у мужчин. Ежегодная конверсия субклинического гипотиреоза в манифестный составляет 5–18%. Наибольшая распространенность частоты гипотиреоза отмечена среди женщин старшей возрастной группы, где этот показатель достигает 12% [4].

Гипотиреоз является одним из самых частых нарушений функционального состояния ЩЖ, что делает эту клиническую проблему актуальной для врачей разных специальностей. В настоящее время доступность лабораторной диагностики позволяет безошибочно установить диагноз «гипотиреоз» [4].

Гипотиреоз и беременность

Наличие первичного гипотиреоза у женщин является одной из причин нарушения репродуктивной функции, и при некомпенсированном гипотиреозе без заместительной терапии вероятность наступления беременности крайне мала. Однако при гипотиреозе легкой степени или при его медикаментозной компенсации наступление беременности возможно; за исключением регионов с явной нехваткой йода, дети при этом рождаются здоровыми. Самыми частыми причинами первичного гипотиреоза у беременных являются его послеоперационные формы либо исход аутоиммунного тиреоидита.

В Федеральных клинических рекомендациях 2021 г. [5] отмечено, что для исключения гипотиреоза рекомендуется исследовать функцию ЩЖ: исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и уровня свободного тироксина (Т₄) сыворотки крови на этапе планирования беременности женщинам, у которых ранее было выявлено повышение уровня антител к ЩЖ и/или ультразвуковые признаки аутоиммунного тиреоидита. У этих женщин рекомендуется контролировать уровень ТТГ в каждом триместре беременности [5].

Если имеется дефицит йода и не проводится коррекция, то велика вероятность развития в последующем грубых нарушений в интеллектуальной сфере будущего ребенка. Гипотиреоз может представлять угрозу для бе-

ременной (аборт, токсикоз, преэклампсия, отслойка плаценты, анемия, слабость родовой деятельности, послеродовые кровотечения) и ребенка (нарушение развития мозга и скелета), необходимость безотлагательного начала терапии при его диагностике в манифестной и субклинической форме не вызывает сомнений.

При гипотиреозе, диагностированном во время беременности, сразу необходимо назначить полную заместительную дозу левотироксина натрия [5] из расчета 2,3 мкг/кг [6, 7]. Если женщина до беременности принимала препараты гормонов ЩЖ, то исходную дозу необходимо увеличить на 20–30% [5] в связи с возрастающей потребностью по причине влияния специфических факторов, стимулирующих ЩЖ во время беременности (увеличение продукции тироксинсвязывающего глобулина, усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода, дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте).

Основная сложность в реальной клинической практике для практикующего врача заключается в неспецифичности симптомов гипотиреоза и обусловленной этим обстоятельством необходимости вовремя заподозрить гипотиреоз на основании данных клинической картины. Выделяется большое число различных клинических «масок» гипотиреоза, и в рамках терапевтической «маски» гипотиреоза одним из проявлений гиподисфункции ЩЖ могут быть дисфункциональные расстройства БТ [8, 9].

Патология БТ у женщин

Патология БТ выявляется у женщин в 3–10 раз при различных нозологических формах чаще, чем у мужчин. Заболевания БТ часто впервые дебютируют у женщин во время беременности вследствие механического и гормональнообусловленного холестаза, замедления моторики желчевыводящих путей и желчного пузыря во вторую половину беременности, повышения литогенности желчи, развития запоров беременных [10–12].

Более частому развитию билиарной патологии у женщин способствует ряд факторов:

- 1) влияние женских половых гормонов и гормональной дисфункции на пузырный и другие желчевыводящие протоки (подтверждением этой связи является появление клинических симптомов билиарной дисфункции непосредственно перед менструальным циклом и во время него);
- 2) прием пероральных контрацептивов и эстрогензаместительной терапии;
- 3) характерный для женщин грудной тип дыхания, при котором движения диафрагмы ограничены, что также может способствовать застою желчи, по сравнению с брюшным типом дыхания у мужчин;
- 4) более частое применение низкокалорийных диет и голодания с целью похудения, что повышает литогенность желчи;
- 5) меньшее по сравнению с мужчинами употребление жидкости;

6) большая распространенность психосоматических реакций в ответ на стресс и эмоциональные факторы среди женщин [13–15].

К факторам риска формирования/обострения дисфункциональных расстройств БТ и появления билиарного сладжа во время беременности относятся отягощенная наследственность по желчнокаменной болезни, указание в анамнезе на наличие дисфункциональных расстройств БТ ранее или эпизоды наличия застоя желчи (билиарного сладжа) по данным ультразвукового исследования, применение препаратов половых гормонов во время беременности, более старший возраст пациенток, синдром поликистозных яичников, дислипидемия, использование программ вспомогательных репродуктивных технологий для наступления беременности и многоплодная беременность [16].

Своевременная диагностика и лечение внепеченочного холестаза на этапе прегравидарной подготовки представляются важным и в связи с увеличением частоты развития внутрипеченочного холестаза при беременности (ВХБ). ВХБ – это обратимое, часто наследственное холестатическое заболевание печени, характерное только для беременности, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот (ЖК) в крови, манифестирующее в конце II или в начале III триместра беременности (30–32-й неделе беременности) и спонтанно прекращающееся через 2–3 нед после родоразрешения. Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода) [17, 18].

Взаимосвязь гипофункции ЩЖ и дисфункции БТ

Рассмотрим основные патогенетические связи между недостаточностью секреторной функции ЩЖ и функциональным состоянием БТ.

Тиреоидные гормоны контролируют работу большинства органов, обеспечивая гомеостаз всего организма. Необходимым условием нормального функционирования ЩЖ и синтеза тиреоидных гормонов является йод [19]. В эндемичных по йоду регионах йододефицит приводит к развитию гипотиреоза и вторичной гипертрофии ЩЖ [20].

Важным последствием тиреоидной недостаточности является отсутствие стимуляции гладкой мускулатуры органов пищеварения, в частности билиарная дисфункция. Замедление сократительной активности желчного пузыря приводит к снижению пассажа ЖК в полость кишечника и сопровождается целым рядом последствий, которые, оказывая негативное влияние на гормоны ЩЖ, способствуют еще большему прогрессированию гипотиреоза.

Известным фактом является то, что первичные ЖК, наиболее важными из которых являются холевая и хенодесоксихолевая кислоты, синтезируются в печени из холестерина с участием цитохрома P450 [21]. Затем они с током желчи поступают в кишечник и участвуют в пи-

щеварении в виде желчных солей. Более 95% всасывается в подвздошной кишке, а оставшиеся 5% поступают в составе химуса в толстую кишку. Там при участии микробиоты кишечника они деконъюгируются и дегидроксируются во вторичные ЖК: дезоксихолевую, литохолевую и урсодезоксихолевую [22]. Микроорганизмы, ответственные за превращение первичных ЖК во вторичные, представляют преимущественно роды *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* и *Clostridia*, причем последние выступают наиболее активными участниками данного процесса [23].

Вторичные ЖК, попадая в просвет кишечника, являются потенциальными регуляторами системного гомеостаза. Они участвуют в процессах, регулирующих основной обмен, а также оказывают влияние на уровень ТТГ [24]. Их эффекты заключаются во взаимодействии с двумя видами рецепторов в печени: с фарнезоидным X-рецептором и рецептором G-сопряженного белка, который специфичен для рецептора ЖК [25]. Последний модулирует основной обмен, в том числе влияя на чувствительность к инсулину. Он отвечает за активацию йодтирониндейодиназы 2-го типа, которая катализирует превращение Т4 в трийодтиронин (Т3). Фарнезоидный рецептор регулирует энтерогепатическую циркуляцию ЖК и их биосинтез через цитохром CYP7A1 [25]. Следовательно, это механизм саморегуляции, обеспечивающий баланс синтеза этих кислот. Однако необходимо подчеркнуть, что гомеостаз ЖК в основном контролируется гормонами ЩЖ, которые также влияют на печеночный цитохром CYP7A1, регулируют скорость синтеза ЖК и могут дополнительно увеличивать их отток в печень и кишечник [26].

Более того, изменение соотношения первичных и вторичных ЖК под контролем гормонов ЩЖ стимулирует распад холестерина. Пониженный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) наблюдается при гипертиреозе, а гипотиреоз сопровождается его повышением [27]. Также было продемонстрировано, что Т3 снижает уровень холестерина ЛПНП при одновременном подавлении пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [28], играющей важную роль в обмене липидов. Основным механизмом действия PCSK9 заключается в регулировании количества рецепторов ЛПНП на клеточной мембране гепатоцитов. Повышенная активность PCSK9 значительно ускоряет деградацию рецепторов ЛПНП и приводит к увеличению концентрации атерогенных классов липопротеинов. А пониженная активность PCSK9, напротив, сопровождается уменьшением концентрации ЛПНП и снижением риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Второй недавно обнаруженный и менее изученный механизм проатерогенного действия PCSK9 заключается в усилении воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке и развития атеротромбоза [27].

Известно, что существует различие соотношения первичных и вторичных ЖК у пациентов с разными нарушениями функции ЩЖ. Исследователи из Шаньдуня

(Китай) продемонстрировали, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом уровень ЖК в сыворотке крови снижен [29]. Ученые из пекинского университета (Китай) сообщили, что наиболее значимой вторичной ЖК при гипотиреозе явилась дезоксихолева кислота, тогда как гликодезоксихолева кислота чаще выявлялась у пациентов с гипертиреозом [30]. В другом китайском исследовании [31] было зафиксировано значительное снижение уровня хенодезоксихолевой, гликодезоксихолевой и дезоксихолевой кислоты у пациентов с гипертиреозом с повышением уровня холевои кислоты и снижением гликодезоксихолевои кислоты у лиц с гипотиреозом.

Одним из многочисленных эффектов ЖК, особенно урсодезоксихолевои кислоты, является их антимикробное действие, защищающее кишечник от чрезмерного роста бактерий. В пилотном исследовании, проведенном корейскими учеными [32], было показано, что урсодезоксихолева кислота уменьшает симптомы функциональной диспепсии, вызванной синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), у пациентов с гипотиреозом.

Согласно литературным данным, СИБР часто сопровождается гипотиреоз [21, 23, 29, 33]. Состав кишечной микрофлоры, в свою очередь, влияет на циркуляцию гормонов ЩЖ между печенью и кишечником. В экспериментальном исследовании ученых из США показано, что наиболее эффективными путями всего метаболизма йодтиронина являются дейодирование и конъюгация [34]. Дейодиназы хаотично располагаются в периферических тканях, обеспечивая обмен гормонов ЩЖ. Авторами установлено, что активность дейодиназы 2 и 3-го типов в кишечной стенке эмбрионов крыс выше, чем у взрослых крыс.

В итальянском исследовании [35] получены данные, подтверждающие активность дейодиназы в кишечнике человека. Конъюгация является следующим этапом метаболизма йодтиронина, включая этерификацию фенольной гидроксильной группы серной кислотой или этерификацию глюкуроновои кислотой, известную, соответственно, как сульфоконъюгирование и глюкуроконъюгирование. Целью этих реакций является повышение растворимости йодтиронина в воде, что, с одной стороны, облегчает его выведение с мочой, а с другой – снижает его выделение с желчью и всасывание в кишечнике. Точнее говоря, сульфоконъюгация приводит к повышению уровня неактивных метаболитов, тогда

как глюкуроконъюгация производит значительные количества конъюгированного Т4, который секретируется в просвет кишечника с желчью.

Кишечные бактерии, особенно *Peptococcus productus*, способны гидролизовать конъюгаты йодтиронина или их деконъюгировать благодаря присутствию β-глюкуронидазы, активность которой в кишечной микробиоте была продемонстрирована нидерландскими исследователями [36, 37]. В рамках дальнейших исследований [38] авторы предположили, что кишечные бактерии способны абсорбировать йодтиронин в деконъюгированной форме и, следовательно, могут служить резервуаром гормона в кишечнике и даже могут конкурировать с альбуминами за его связывание [39]. В экспериментальных исследованиях также было продемонстрировано, что кишечник является крупнейшим экстракореоидным депо йодтиронина. Гормон может повторно поступать в системный кровоток, минуя энтерогепатический цикл йодтиронина [40, 41].

Таким образом, на сегодняшний момент существует достаточно доказательств того, что дисбаланс гормонов ЩЖ приводит к нарушению вторичного метаболизма ЖК, который, в свою очередь, провоцирует целый ряд нарушений: повышение атерогенных фракций холестерина, развитие СИБР в кишечнике и диспепсии. В дальнейшем эти процессы замыкают порочный круг, приводя к инактивации тиреоидных гормонов, чем вызывают декомпенсацию патологического процесса.

С учетом изложенного врачам первого контакта, в том числе и в рамках прегравидарной подготовки, целесообразно обследовать пациенток репродуктивного возраста с билиарными расстройствами на предмет возможного наличия тиреоидной недостаточности (ультразвуковое исследование ЩЖ, исследование концентрации в крови Т3, Т4, ТТГ, антител к тиреопероксидазе, антител к рецепторам ТТГ, антител к тиреоглобулину). Перспективным направлением для надежной коррекции тиреоидной патологии в составе комбинированной терапии является использование препаратов ЖК, в частности урсодезоксихолевои кислоты.

Знание возможных патогенетических связей между недостаточностью секреторной функции ЩЖ и функциональным состоянием БТ будет способствовать ранней диагностике ЭГП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Трухан Д.И., Белкина Л.В. Роль и место терапевта в прегравидарной подготовке и диагностике экстрагенитальной патологии. *Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии*. 2021; 1 (1): 10–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48510169> [Trukhan D.I., Belkina L.V. Rol' i mesto terapevta v pregravidarnoi podgotovke i diagnostike ekstragenital'noi patologii. *Klinicheskii razbor v akusherstve, ginekologii i reproduktologii*. 2021; 1 (1): 10–7 (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. *Новокузнецк: Полиграфист*, 2015. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25410332> [Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh endokrinnnykh i gematologicheskikh zabolevanii*. Novokuznetsk: Poligrafist, 2015. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25410332> (in Russian).]
3. Трухан Д.И., Викторова И.А. *Нефрология. Эндокринология. Гематология*. СПб.: СпецЛит, 2017. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36478198> [Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Nefrologiia. Endokrinologiia. Gematologiia*. SPb.: SpetsLit, 2017. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36478198> (in Russian).]

4. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багшшева Н.В. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2021. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45609234> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh gematologicheskikh i endokrinnykh zabolevaniy. Novokuznetsk: Poligrafist, 2021. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45609234> (in Russian).]
5. Клинические рекомендации. Гипотиреоз. 2021. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531_3 [Klinicheskie rekomendatsii. Gipotireoz. 2021. Odobreno Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava Rossii. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531_3 (in Russian).]
6. Платонова Н.М. Гипотиреоз и беременность. Поликлиника. 2014; 2: 7–11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22454411> [Platonova N.M. Gipotireoz i beremennost'. Poliklinika. 2014; 2: 7–11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22454411> (in Russian).]
7. Каминский А.В., Татарчук Т.Ф. Гипотиреоз и беременность: новые рекомендации по особенностям диагностики и тактике лечения. Международный эндокринологический журнал. 2017; 2: 152–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29145531> [Kaminskii A.V., Tatarchuk T.F. Gipotireoz i beremennost': novye rekomendatsii po osobennostiam diagnostiki i taktike lecheniia. Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal. 2017; 2: 152–7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29145531> (in Russian).]
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27499786> [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnost osnovnykh gastroenterologicheskikh sindromov i simptomov. M.: Prakticheskaiia meditsina, 2016. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27499786> (in Russian).]
9. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных симптомов и синдромов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Новокузнецк: Полиграфист, 2022. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48177755> [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnost osnovnykh simptomov i sindromov pri zabolevaniiah zheludochno-kishechnogo trakta. Novokuznetsk: Poligrafist, 2022. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48177755> (in Russian).]
10. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб.: СпецЛит, 2011. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22308744> [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Lialukova E.A. Bolezni zhelchnogo puzyrja i zhelchevyvodiaschchikh putei. SPb.: SpetsLit, 2011. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22308744> (in Russian).]
11. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? Медицинский совет. 2016; 14: 109–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-109-115 [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bolezni zhelchnogo puzyrja i zhelchevyvodiaschchikh putei v praktike vracha pervogo kontakta. Pассивное ozhidanie ili aktivnoe nabljudenie? Meditsinskii sovet. 2016; 14: 109–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-109-115 (in Russian).]
12. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С. Актуальные аспекты диагностики и лечения заболеваний билиарного тракта. Омск, 2019. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41202403> [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Ivanova D.S. Aktual'nye aspekty diagnostiki i lecheniia zabolevaniy biliarnogo trakta. Omsk, 2019. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41202403> (in Russian).]
13. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Патология желчевыводящей системы у женщин: особенности патогенеза, течения, коррекции и профилактики. Consilium Medicum. 2013; 6: 51–4. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20267640> [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Patologiya zhelchevyvodiaschchei sistemy u zhenshchin: osobennosti patogeneza, techeniia, korrektsii i profilaktiki. Consilium Medicum. 2013; 6: 51–4. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20267640> (in Russian).]
14. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Новокузнецк: Полиграфист, 2013. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25762612> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh zabolevaniy zhelchnogo puzyrja i zhelchevyvodiaschchikh putei. Novokuznetsk: Poligrafist, 2013. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25762612> (in Russian).]
15. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Заболевания билиарного тракта у женщин. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 5: 85. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22569262> [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Zabolevaniia biliarnogo trakta u zhenshchin. Eksperimental'naia i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 5: 85. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22569262> (in Russian).]
16. Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В. Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности. Consilium Medicum. 2018; 6: 37–40. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35591147> [Uspenskaia Iu.B., Sheptulin A.A., Kuznetsova I.V. Faktory riska i osobennosti lecheniia biliarnogo sladzha vo vremia beremennosti. Consilium Medicum. 2018; 6: 37–40. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35591147> (in Russian).]
17. Gardiner FW, McCuaig R, Arthur C et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. Obstet Med 2019; 12 (3): 123–8. DOI: 10.1177/1753495X18797749
18. Клинические рекомендации. Внутрпеченочный холестаз при беременности. 2020. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289_1 [Klinicheskie rekomendatsii. Vnutripechenochnyi kholestaz pri beremennosti. 2020. Odobreno Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava Rossii. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289_1 (in Russian).]
19. Cuan-Baltazar Y, Soto-Vega E. Microorganisms associated to thyroid autoimmunity. Autoimmun Rev 2020; 19: 102614. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102614
20. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 2011; 99: 39–51. PMID: 21893493. DOI: 10.1093/bmb/ldro30
21. Marlicz W, Yung DE, Skonieczna-Żydecka K et al. From clinical uncertainties to precision medicine: The emerging role of the gut barrier and microbiome in small bowel functional diseases. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 11: 961–78. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343664
22. Chiang JYL. Regulation of bile acid synthesis: Pathways, nuclear receptors, and mechanisms. J Hepatol 2004; 40: 539–51. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.006
23. Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? Discov Med 2012; 14: 321–6. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002
24. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? Nutrients 2020; 12: 1769. DOI: 10.3390/nu12061769
25. Sonne DP. Mechanisms in endocrinology: FXR signalling: A novel target in metabolic diseases. Eur J Endocrinol 2021; 184: R193–R205. DOI: 10.1530/EJE-20-1410
26. Pols TW, Noriega LG, Nomura M et al. The bile acid membrane receptor TGR5: A valuable metabolic target. Dig Dis 2011; 29: 37–44. DOI: 10.1159/000324126
27. Thomas C, Auwerx J, Schoonjans K. Bile acids and the membrane bile acid receptor TGR5-Connecting nutrition and metabolism. Thyroid 2008; 18: 167–74. DOI: 10.1089/thy.2007.0255
28. Bonde Y, Breuer O, Lütjohann D et al. Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans. J Lipid Res 2014; 55: 2408–15. DOI: 10.1194/jlr.M051664
29. Song Y, Zhao M, Zhang H et al. Thyroid-Stimulating hormone levels are inversely associated with serum total bile acid levels: A Cross-Sectional study. Endocr Pract 2016; 22: 420–6. DOI: 10.2174/1871530321666210101165648
30. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. Gut Microbes 2021; 13: 1–21. DOI: 10.1080/19490976.2021.1894070
31. Liu J, Fu J, Jia Y et al. Serum metabolomic patterns in patients with autoimmune thyroid disease. Endocr Pract 2020; 26: 82–96. DOI: 10.21203/rs.3.rs-47596/v1
32. Kim B-T, Kim K-M, Kim K-N. The Effect of Ursodeoxycholic Acid on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Functional Dyspepsia: A Pilot Randomized Controlled Trial. Nutrients 2020; 12: 1410. DOI: 10.3390/nu12051410
33. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2022. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpetsLit, 2022. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> (in Russian).]
34. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. J Clin Invest 2006; 116 (10): 2571–9. DOI: 10.1172/JCI29812

35. Sabatino L, Iervasi G, Ferrazzi P et al. A study of iodothyronine 5'-monodeiodinase activities in normal and pathological tissues in man and their comparison with activities in rat tissues. *Life Sci* 2000; 68: 191–202. DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00929-2
36. De Herder WW, Hazenberg MP, Pennock-Schröder AM et al. Rapid and bacteria-dependent in vitro hydrolysis of iodothyronine-conjugates by intestinal contents of humans and rats. *Med Biol* 1986; 64 (1): 31–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3724259/>
37. Hazenberg MP, de Herder WW, Visser TJ. Hydrolysis of iodothyronine conjugates by intestinal bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 1988; 4 (1): 9–16. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1988.tb02709.x-ii
38. Rutgers M, Heusdens FA, Bonthuis F et al. Enterohepatic circulation of triiodothyronine (T₃) in rats: importance of the microflora for the liberation and reabsorption of T₃ from biliary conjugates. *Endocrinology* 1989; 125 (6): 2822–30. DOI: 10.1210/endo-125-6-2822
39. Nguyen TT, DiStefano JJ, Yamada H, Yen YM. Steady state organ distribution and metabolism of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in intestines, liver, kidneys, blood, and residual carcass of the rat in vivo. *Endocrinology* 1993; 133: 2973–83. DOI: 10.1210/endo.133.6.8243325
40. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine* 2014; 49: 583–7. DOI: 10.1007/s12020-014-0509-2
41. Skonieczna-Żydecka K, Jakubczyk K, Maciejewska-Markiewicz D et al. Gut Biofactory-Neurocompetent Metabolites within the Gastrointestinal Tract. *A Scoping Review. Nutrients* 2020; 12: 3369. DOI: 10.3390/nu12113369

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Рожкова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7695-149X

Мари́я Ю. Рожкова – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7695-149X

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Иванова Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Daria S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Голошубина Виктория Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vikulka03@mail.ru

Viktoriiia V. Goloshubina – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: vikulka03@mail.ru

Поступила в редакцию / Received: 15.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023