



¹ Балтийский
федеральный
университет
им. Иммануила Канта

² Тверской
государственный
медицинский
университет

Первичный (послеоперационный) гипотиреоз и формирование неалкогольной жировой болезни печени у женщин

С.В. Щелоченков, к.м.н.¹, Г.С. Джулай, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Щелоченков, workmedbox@gmail.com

Для цитирования: Щелоченков С.В., Джулай Г.С. Первичный (послеоперационный) гипотиреоз и формирование неалкогольной жировой болезни печени у женщин // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-38-44

Цель – установить клинико-морфологические параллели патологии печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе.

Материал и методы. Клиническая часть исследования выполнена по типу «случай – контроль». В когорту «случай» вошли 58 женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом, получавшие заместительную терапию левотироксином, когорту «контроль» – 52 женщины, у которых отсутствовали сонографические признаки жирового гепатоза, структурные и функциональные нарушения щитовидной железы (эутиреоз). Когорту «сравнение» составили 60 женщин с сонографическими признаками жирового гепатоза и отсутствием структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз). Всем пациенткам выполнено антропометрическое, лабораторное и инструментальное обследование. Экспериментальная часть исследования проведена на лабораторных животных (самки крыс, 40 особей): в исследовательской группе выполнена тиреоидэктомия, в группе контроля – мобилизация щитовидной железы без удаления органа. На 28-й и 56-й дни изучена морфологическая картина печени животных обеих групп на светооптическом и электронномикроскопическом уровнях.

Результаты. В клинической части исследования у 86,2% женщин с послеоперационным гипотиреозом, получавших заместительную терапию левотироксином, выявлена неалкогольная жировая болезнь печени с характерным нарушением углеводного и липидного метаболизма, более выраженным у лиц с избыточной массой тела, ассоциированной с промежуточным или андронидным типом жирораспределения. В эксперименте на 28-й и 56-й дни обнаружены белковая и жировая дистрофия, а также начальные признаки перивенулярного фиброза, проявления стресса эндоплазматического ретикулума и митохондриальная недостаточность.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, первичный гипотиреоз, стеатоз, баллонная дистрофия, перипортальный фиброз, митохондриальная недостаточность, метаболический синдром

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени как в Западных странах, так и в России. По данным различных авторов, распространенность

заболевания среди взрослого населения с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, а также степени доказательности применяемых методов диагностики варьируется от 17 до 46% [1, 2]. При этом общемировая распро-

страненность НАЖБП достигает 25% [1].

Чаще НАЖБП выявляется в Южной Америке и на Ближнем Востоке, за которыми следуют Азия, Соединенные Штаты Америки и Европа [3].



Согласно результатам исследования DIREG 1, в 2007 г. в Российской Федерации частота выявления НАЖБП составляла 27%, а в 2014 г., по данным исследования DIREG 2, уже 37% [4].

Традиционно НАЖБП рассматривается в тесной этиопатогенетической связи с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, атерогенной дислипидемией, объединенных понятием метаболического синдрома (МС). В многочисленных исследованиях продемонстрировано значительное увеличение распространенности НАЖБП, развитие его прогрессивных форм (неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и типичными для МС обменными нарушениями. Однако все больше исследователей обращают внимание на иные возможные причины развития НАЖБП, в частности синдром гипотиреоза [5, 6]. Необходимость детализации причин НАЖБП, не связанных с МС, обусловлена еще и тем, что данное заболевание с типичными для НАЖБП морфологическими признаками выявляется у 7–9% людей с нормальной массой тела, чаще у женщин, протекает без изменения уровня сывороточных трансаминаз [7–9].

В настоящее время опубликовано четыре метаанализа исследований взаимосвязи НАЖБП и гипотиреоза [10–13]. В первом из них, объединившем 14 исследований с участием 42 000 пациентов, показано, что НАЖБП не связана с субклиническим (коэффициент риска случайных эффектов – отношение шансов (ОШ) 0,63; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,18–2,20) и явным гипотиреозом (ОШ 1,37; 95% ДИ 0,78–2,41) [10]. Напротив, в другом метаанализе, включавшем 13 наблюдательных исследований с участием 37 000 пациентов, первичный субклинический и явный гипотиреоз были связаны с повышением распространенности НАЖБП (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,24–1,87) [11]. К аналогичным выводам пришли авторы и другого метаанализа

12 поперечных и трех продольных исследований (n = 44 140): как субклинический, так и явный гипотиреоз были независимо связаны с повышенным риском развития НАЖБП (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,15–1,77) [12].

Проведение метаанализа данных только продольных исследований показало, что субклинический гипотиреоз не связан с повышенным риском возникновения НАЖБП в среднем за пятилетний период наблюдения (ОШ 1,29; 95% ДИ 0,89–1,86) [12].

Метаанализ 2018 г. (26 исследований, n = 61 548) подтвердил, что у пациентов с НАЖБП уровень тиреотропного гормона (ТТГ) значительно выше, чем у пациентов без НАЖБП. Гипотиреоз связан с повышением распространенности НАЖБП [13].

В недавнем исследовании [14] выявлена значимая связь между НАЖБП и уровнем ТТГ. 425 пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП были разделены на три группы в зависимости от уровня ТТГ. Первую составили 282 пациента с эутиреозом (ТТГ 0,4–2,5 мЕД/л), вторую – 59 пациентов с субклиническим гипотиреозом (ТТГ > 4,5 мЕД/л) и третью – 84 пациента с низкой нормальной функцией щитовидной железы (ТТГ 2,5–4,5 мЕД/л). У всех обследованных T_{4cv} оставался в пределах референсных значений. Согласно результатам исследования, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и прогрессирующий фиброз выявлены с большей частотой в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с группой эутиреоза (52,4 против 37,2% для НАСГ и 21,0 против 10,6% для распространенного фиброза; $p < 0,01$). У пациентов второй группы (субклинический гипотиреоз) в отличие от пациентов третьей группы (низкая нормальная функция щитовидной железы) чаще выявлялись НАСГ и прогрессирующий фиброз (57,6 против 48,8% для НАСГ и 25,4 против 17,9% для распространенного фиброза; $p < 0,01$). У обследованных

с субклиническим гипотиреозом стеатоз печени характеризовался большей степенью выраженности баллонной дистрофии и фиброза. При проведении многофакторного анализа установлено, что низкая функция щитовидной железы ассоциирована с НАСГ (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,04–2,50; $p = 0,035$) и прогрессирующим фиброзом (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,18–4,23; $p = 0,014$). Риск НАСГ и прогрессирующего фиброза значительно повышался при увеличении содержания ТТГ в плазме крови (p -тренд $< 0,05$ для каждого).

Очевидно, что весь массив проведенных исследований не дает системных представлений о механизмах коморбидности указанных патологических состояний, хотя высокая распространенность обоих заболеваний в популяции делает данную проблему значимой в медико-социальном аспекте.

Целью клинико-экспериментального исследования стало установление клинико-морфологических параллелей патологии печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе.

В эксперименте на лабораторных животных (самки крыс, 40 особей) был смоделирован послеоперационный гипотиреоз [15]. На светооптическом и электронномикроскопическом уровнях изучена морфологическая картина печени.

Экспериментальные животные были разделены на две группы. Крысам первой (исследовательской) группы выполнена тотальная тиреоидэктомия, животным второй (контрольной) группы – мобилизация щитовидной железы, но без удаления органа. Животных выводили из эксперимента на 28-й и 56-й дни, осуществлялся забор печени, а также осмотр области трахеи животных исследовательской группы в непосредственной топографической близости со щитовидной железой для исключения возможности регенерации ее ткани. Гистопрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван

часть реферата



Таблица 1. Морфологическая характеристика печени лабораторных животных на 28-й и 56-й дни эксперимента

Морфологический признак	Срок наблюдения в эксперименте	
	28-й день	56-й день
Белковая дистрофия	Зернистая и умеренно выраженная гидропическая дистрофия	Выраженная гидропическая дистрофия
Жировая дистрофия	Очаговый пылевидный стеатоз	Диффузный пылевидный стеатоз, фокусы крупнокапельной жировой дистрофии
Воспалительная инфильтрация	Единичные фокусы воспалительной инфильтрации в перипортальной и перивенулярной зонах	Признаки хронического гепатита минимальной степени активности
Признаки фиброза	Нет	Расширение портальных трактов с формированием в отдельных полях зрения соединительнотканых тяжей, направленных от триад к центральной вене, с умеренно выраженным перивенулярным склерозом
Отек ткани	Минимально выражен	Расширение центральных вен и прилежащих к ним синусоидов

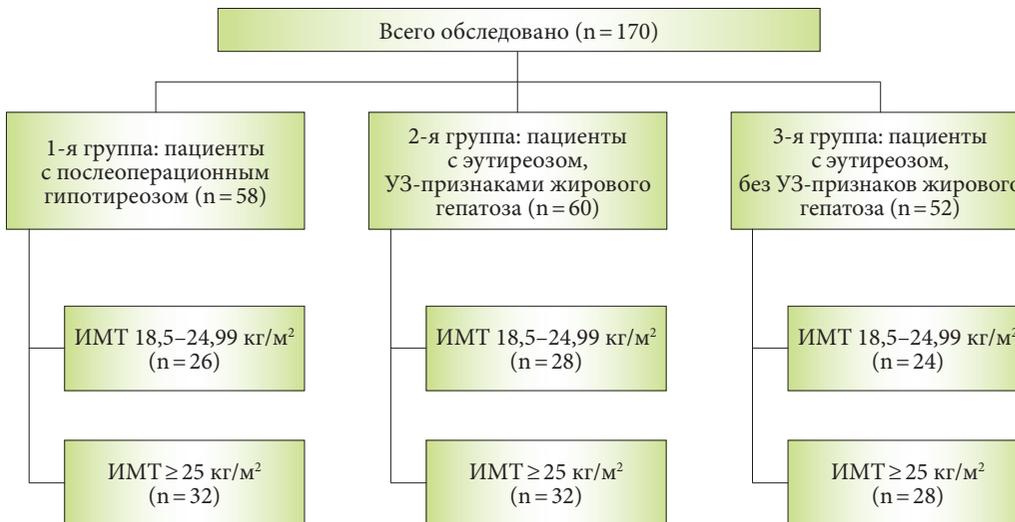


Рис. 1. Распределение пациентов по группам в соответствии с основными и дополнительными критериями

Гизону, нейтральный жир выявляли при окраске нативных срезов суданом III. Анализ результатов экспериментального исследования показал, что в контрольной группе независимо от сроков наблюдения (28 и 56 дней) после экспериментального вмешательства на светоптическом и электронномикроскопическом уровнях отмечалась типичная морфологическая картина неизменной печени.

В исследовательской группе животных на 28-й и 56-й дни (табл. 1) после тиреоидэктомии наблюдалось сочетание белковой и жировой дистрофии, нарастающей с увеличением продолжительности эксперимента, признаки хронического гепатита минимальной степени активности. На 56-й день эксперимента выявлено расширение портальных трактов с формированием в отдельных полях зрения соединительнотканых

тяжей, направленных от триад к центральной вене, с умеренно выраженным перивенулярным склерозом. Обнаружено расширение центральных вен и прилежащих к ним синусоидов, что свидетельствовало об отеке ткани. На ультраструктурном уровне на 28-й день эксперимента выявлены увеличение числа и размеров липидных включений, признаки внутриклеточного отека: обилие вакуолей, сформированных в результате расширения цистерн эндоплазматического ретикулума, набухание митохондрий, расширение их межмембранных пространств, нечеткость контуров наружной мембраны, значительное уменьшение количества крист. Изменения ядер гепатоцитов проявлялись неровностью контуров, расширением перинуклеарных пространств, в ряде ядер отсутствовали ядрышки. На 56-й день эксперимента зафиксированы частичная или полная деструкция органелл гепатоцитов, отек митохондрий, лизис и деструкция их крист. Выявлены значительные скопления крупных вторичных лизосом, сформированных на месте деструктивно измененных электронноплотных митохондрий, и фрагментов гранулярного эндоплазматического ретикулума. В цитоплазме гепатоцитов обнаружены липидные включения, заполнившие большую часть объема цитоплазмы клетки и деформировавшие ядро. В большинстве ядер гепатоцитов имели место участки расслоения и микронадрывы ядерной мембраны, хроматин занимал маргинальное положение.

Клиническая часть исследования проводилась по типу «случай – контроль». 170 женщин были разделены на три группы (рис. 1).

Критерии включения в основную (первую) группу:

- ✓ женский пол (средний возраст – $51,67 \pm 11,26$ года, Me – 52 года);
- ✓ наличие сформировавшегося в результате хирургического вмешательства (частичное или полное удаление щитовидной железы) гипотиреоза, требующего заместительной терапии левотироксином.



Критерии включения в группу сравнения (вторая группа):

- ✓ женский пол (средний возраст – 50,22 ± 10,46 года, Ме – 49 лет);
- ✓ сонографические признаки жирового гепатоза;
- ✓ отсутствие структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз).

Критерии включения в контрольную (третью) группу:

- ✓ женский пол (средний возраст – 49,45 ± 9,14 года, Ме – 50 лет);
- ✓ отсутствие сонографических признаков жирового гепатоза, структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз).

Жировой гепатоз диагностировали при выявлении стандартных сонографических признаков, по данным ультразвукового (УЗ) исследования органов брюшной полости. Его результаты служили также критерием формирования пар больных с целью их отбора в группы сравнения и контроля.

У 50 (86,2%) из 58 пациенток первой группы выявлены УЗ-признаки жирового гепатоза. При этом 8 пациенток без сонографических признаков стеатоза печени имели нормальную массу тела (ИМТ) – 22,04 кг/м²).

Критерии исключения из исследования для всех групп пациенток были однотипными:

- употребление гепатотоксичных доз алкоголя (более 20 г чистого алкоголя в сутки) (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016);
- возраст старше 70 лет;
- тяжелая сопутствующая патология;
- сахарный диабет;
- положительные маркеры вирусных гепатитов В и С или указания в анамнезе на перенесенные ранее вирусные гепатиты В и С;
- прием лекарственных препаратов с известным гепатотоксичным действием;
- диффузные заболевания печени другой этиологии.

Из-за малочисленности пациенток с ожирением 1-й и 2-й степени они были отнесены к группе обследованных с избыточной

массой тела, поэтому для формирования подгрупп использовались следующие градации. Нормальной массе тела соответствовал диапазон ИМТ по Кетле от 18,5 до 24,99 кг/м²; условно избыточной массой тела считали ИМТ ≥ 25,0 кг/м².

Всем пациенткам выполнено антропометрическое исследование: измерение роста, веса, окружности талии, бедер, шеи. На основании антропометрических показателей были рассчитаны ИМТ по Кетле, индекс «талия/рост», индекс «талия/бедро», содержание жира в организме. Комплексное лабораторное обследование включало определение сыровоточных показателей крови – уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, аполипопротеина А1 (АпоА1), аполипопротеина В (АпоВ), общего белка, альбумина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, непрямого билирубина, прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics (v. 22). Использованы параметрические критерии – t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона. Для сравнения трех и более выборок применяли непараметрический критерий Краскела – Уоллиса, для попарного сравнения групп – критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) составил < 0,05. Силу связи количественных показателей оценивали с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) при использовании статистической методики Бутстреп. Связь между признаками считалась высокой при r ≥ 0,7, средней – при r = 0,5–

0,7, умеренной – при r = 0,3–0,49, слабой – при r ≤ 0,29.

Результаты клинического исследования

При изучении особенностей формирования первичного гипертиреоза (ПГ) у пациенток первой группы установлено, что показаниями к оперативному вмешательству на щитовидной железе были многоузловой коллоидный зоб – 28 (48,3%) случаев, узловой коллоидный зоб – 17 (29,3%), аденома щитовидной железы – 12 (20,7%) случаев. По объему выполненных операций преобладала субтотальная резекция обеих долей щитовидной железы (32 (55,2%) пациентки), реже – гемитиреоидэктомия (19 (32,7%)) и тиреоидэктомия (7 (12,1%) случаев). Большинство больных (38 (65,5%)) было прооперировано в течение последних пяти лет, 10 (17,2%) пациенток – в срок от пяти до десяти лет, 7 (12,1%) – от десяти до 15 лет, 3 (5,2%) пациентки – от 15 до 20 лет.

Все пациентки получали заместительную терапию левотироксином в индивидуально подобранной эндокринологом дозе. При этом тиреоидный статус, оцененный по уровням ТТГ (в среднем по группе – 2,61 ± 0,85 мЕд/л) и Т_{4св} (12,74 ± 6,42 пмоль/л), на момент проведения исследования соответствовал эутиреозу у 51 (87,9%) больной. В 6 (10,4%) случаях выявлен субклинический гипотиреоз, в одном (1,7%) – клинически выраженный гипотиреоз.

Сравнительный анализ антропометрических параметров в трех группах продемонстрировал ряд существенных отличий, определяемых ИМТ. Для пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м² было характерно дисгармоничное телосложение со значительным увеличением окружности талии по отношению к росту, высокое процентное содержание жира в организме. У большинства пациенток первой и второй групп тип жирораспределения соответствовал промежуточному, у пациенток третьей группы – гиноидному. При этом у четырех женщин первой группы выявлен

гастроэнтерология



Таблица 2. Антропометрические характеристики обследованных лиц с избыточной массой тела

Показатель	ИМТ ≥ 25 кг/м ²			P ₁	P ₂
	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 28)	3-я группа (n = 24)		
Окружность талии/рост	0,55 ± 0,08	0,54 ± 0,06	0,54 ± 0,11	0,172	0,229
Окружность талии/окружность бедер	0,82 ± 0,07	0,83 ± 0,04	0,74 ± 0,06	0,578	0,047
Содержание жира в организме, %	39,79 ± 6,57	36,52 ± 1,74	34,86 ± 4,38	0,824	0,067

Примечание. p₁ – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами. p₂ – статистическая значимость различий между 1-й и 3-й группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые (p < 0,05) межгрупповые различия по t-критерию Стьюдента.

Таблица 3. Показатели углеводного, белкового и липидного метаболизма у женщин с избыточной массой тела

Показатель	ИМТ ≥ 25 кг/м ²			p
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 32)	3-я группа (n = 28)	
Глюкоза венозная, ммоль/л	5,78 ± 1,35	5,12 ± 0,76	5,04 ± 0,59	0,087
Гликированный гемоглобин, %	5,20 ± 0,36	5,49 ± 0,57	4,71 ± 0,62	0,145
Инсулин, мкМЕ/мл	15,04 ± 8,38	12,84 ± 6,43	8,40 ± 2,77	0,461
Индекс НОМО-IR, абс. ед.	3,86 ± 2,46	2,92 ± 1,03	1,88 ± 0,82	0,046
Холестерин общий, ммоль/л	6,27 ± 1,14	5,22 ± 0,94	4,96 ± 1,04	0,032
Триглицериды, ммоль/л	1,67 ± 1,01	1,67 ± 0,27	0,61 ± 0,28	0,147
ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,34	1,31 ± 0,29	1,92 ± 0,37	0,046
ЛПНП, ммоль/л	4,29 ± 0,94	4,16 ± 0,91	2,56 ± 0,78	0,048
ЛПОНП, ммоль/л	0,77 ± 0,46	0,64 ± 0,27	0,39 ± 0,19	0,004
Коэффициент атерогенности, абс. ед.	4,59 ± 1,78	3,84 ± 1,02	3,65 ± 1,35	0,026
АпоА1, мг/дл	158,56 ± 25,01	140,52 ± 42,34	168,39 ± 21,82	0,074
АпоВ, мг/дл	131,19 ± 29,75	129,02 ± 19,30	84,31 ± 6,35	0,001
АпоВ/АпоА1, абс. ед.	0,85 ± 0,24	0,79 ± 0,11	0,67 ± 0,18	0,013

Примечание. p – статистическая значимость различий между 1-й, 2-й и 3-й группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые (p < 0,05) межгрупповые различия по критерию Краскела – Уоллеса.

андроидный тип жирораспределения (табл. 2).

По антропометрическим характеристикам женщины с ИМТ $\leq 24,99$ кг/м² во всех трех группах значимо не различались между собой (p > 0,05), пациентки имели правильное соотношение окружности талии к росту, умеренное развитие подкожной жировой клетчатки, нормальное содержание жира и гиноидный тип его распределения.

При оценке биохимических показателей крови, характеризующих углеводный, липидный и белковый метаболизм, выявлены существенные различия в сравниваемых группах, ассоциированные с ИМТ. Так, у женщин первой группы

с ИМТ ≥ 25 кг/м² по сравнению с пациентками второй и третьей групп были значимо выше индекс инсулинорезистентности НОМО-IR, уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, АпоВ, коэффициента атерогенности и индекса АпоВ/АпоА1. Уровень ЛПВП было значимо ниже в первой группе, различий показателей белкового обмена в группах больных не выявлено (табл. 3).

У пациенток с ПГ и ИМТ $\leq 24,99$ кг/м² уровни ЛПОНП и АпоВ были значимо выше, чем у пациенток второй и третьей групп: 0,43 ± 0,19, 0,37 ± 0,09, 0,33 ± 0,11 ммоль/л (p = 0,047) и 104,00 ± 42,59, 96,78 ± 39,48, 86,29 ± 14,09 мг/дл (p = 0,027) соответственно. Индекс

АпоВ/АпоА1 у лиц с нормальной массой тела находился в пределах референсных значений, однако его показатели в первой группе были значимо выше, чем во второй и третьей (0,59 ± 0,06, 0,57 ± 0,13, 0,52 ± 0,09; p = 0,047).

Оценка биохимических параметров крови, характеризующих функциональное состояние печени, у пациенток как с избыточной, так и с нормальной массой тела не выявила существенных отклонений от референсных значений. Средние показатели сывороточных аминотрансфераз в группах лиц с избыточной массой тела оставались в пределах нормальных значений, однако в первой группе они были значимо выше, чем во второй и третьей (АСТ – 22,94 ± 7,62, 21,39 ± 5,35 и 17,07 ± 4,83 ЕД/л соответственно; p = 0,053; АЛТ – 20,37 ± 7,21, 19,43 ± 8,65 и 17,96 ± 5,02 ЕД/л соответственно; p = 0,021).

У пациенток с нормальной массой тела значимые различия выявлены лишь по показателю АЛТ с его минимальным значением в первой группе (14,68 ± 7,76, 25,00 ± 9,90, 19,71 ± 9,66 ЕД/л соответственно; p = 0,046). При расчете коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) значимые различия установлены только в подгруппах лиц с избыточной массой тела (1,11 ± 0,28, 1,18 ± 0,13, 0,96 ± 0,15 соответственно; p = 0,041).

С целью выявления взаимосвязи между нарушениями углеводного и липидного метаболизма и функциональными параметрами печени в первой группе выполнен парный корреляционный анализ. Он показал прямые и обратные связи средней и слабой силы преимущественно между липидными индексами (коэффициент атерогенности, коэффициент АпоВ/АпоА1) и уровнем сывороточных аминотрансфераз (рис. 2 и 3), коэффициентом де Ритиса и индексом НОМО-IR, характеризующим инсулинорезистентность.

Средней силы парная корреляционная связь выявлена между следующими показателями: индекс АпоВ/АпоА1 и коэффициент де Ритиса (r = -0,579; p = 0,002); индекс



АпоВ/АпоА1 и уровень сывороточной АЛТ ($r = 0,611$; $p = 0,001$); АпоВ и коэффициент де Ритиса ($r = -0,509$; $p = 0,008$); коэффициент атерогенности и индекс инсулинорезистентности НОМО-IR ($r = 0,578$; $p = 0,001$).

Корреляционная связь слабой силы установлена между следующими показателями: уровень ЛПОНП и коэффициент де Ритиса ($r = -0,364$; $p = 0,034$); АпоВ и уровень сывороточной АЛТ ($r = 0,465$; $p = 0,017$); уровень ЛПОНП и АЛТ ($r = 0,377$; $p = 0,028$). Во второй и третьей группах указанные парные корреляции характеризовались очень слабой силой связи или являлись незначимыми.

Обсуждение

Полученные в эксперименте данные показали развитие дистрофических процессов в печени при «выключении» тиреоидной функции щитовидной железы у лабораторных животных. Типичные морфологические признаки НАЖБП, воспроизведенные в эксперименте с тотальной тиреоидэктомией, – жировая дистрофия и гидropическая дистрофия и ее частный вариант – баллонная дистрофия. Причем оба признака отчетливо выявлялись в эксперименте уже на раннем сроке наблюдения (28-й день). Обращает на себя внимание тот факт, что одной из стадий НАЖБП является неалкогольный стеатогепатит, однако в эксперименте выявлены минимальные признаки воспаления без существенного прогрессирования по мере увеличения продолжительности наблюдения. При этом у лабораторных животных с увеличением срока послеоперационного гипотиреоза наблюдалось развитие фиброза преимущественно перивенулярно.

Характер дистрофических процессов, минимальная степень выраженности гепатита, преимущественная локализация фиброзных изменений печени, обнаружение признаков отека ткани позволили предположить преимущественно ишемический генез поражения. Морфологическая картина печени при экспериментальном послеоперационном гипотиреозе не в пол-

ной мере соответствовала таковой при «классическом» варианте НАЖБП, ассоциированном с МС. Данные, полученные с помощью электронной микроскопии, подтвердили и дополнили результаты светооптической микроскопии. Об ишемическом генезе патологических процессов в печени прежде всего свидетельствовали изменения в митохондриях в виде их набухания, уменьшения количества крист, а на более поздних сроках эксперимента – деструкции органелл с развитием митохондриальной недостаточности. Ультраструктурной основой белковой и жировой дистрофии служили отчетливо выявляемые признаки перегрузки (стресса) эндоплазматического ретикулума.

С учетом того что взаимоотношения в функциональной системе «печень – щитовидная железа» считаются эволюционно устойчивыми без существенных различий у млекопитающих, результаты, полученные в эксперименте на лабораторных животных, могут быть с высокой степенью доказательности экстраполированы на человека. В клинической части исследования удалось показать высокую частоту формирования (86,2%) НАЖБП у пациенток, которым выполнена субтотальная/тотальная резекция щитовидной железы с последующей заместительной терапией левотироксином. В разные сроки после формирования ПГ у них развились метаболические расстройства с преимущественным нарушением углеводного и липидного метаболизма, более выраженные у лиц с избыточной массой тела, ассоциированной с промежуточным или андронидным типом жирораспределения. В этом случае инсулинорезистентность значимо коррелировала с атерогенной дислипидемией. У пациенток с гипотиреозом отмечалось наличие стойких корреляционных связей показателей метаболизма и функциональных печеночных проб. Установленные закономерности подтверждены многократными сравнениями при подборе пар с сопоставимыми по возрасту (в исследование были включены только женщины) пациентками с НАЖБП, но без признаков гипотиреоза, с од-

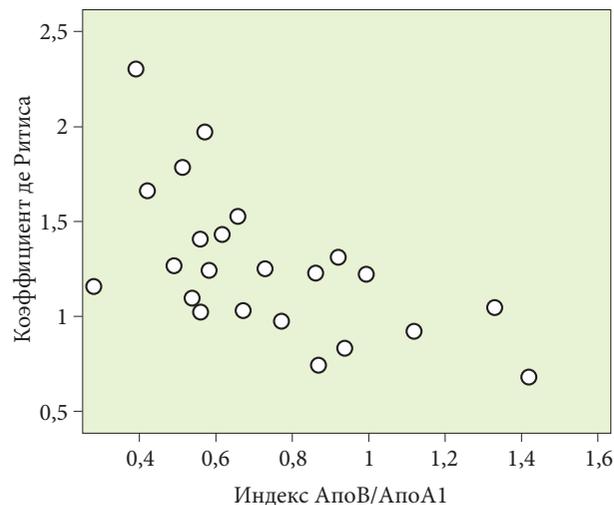


Рис. 2. Корреляция между коэффициентом де Ритиса и индексом АпоВ/АпоА1 у женщин с послеоперационным гипотиреозом

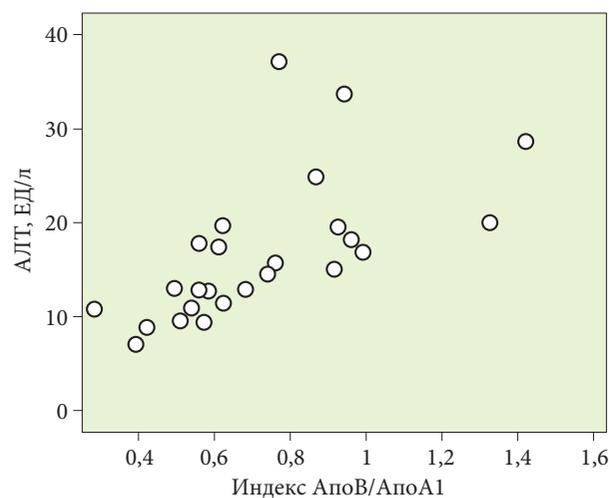


Рис. 3. Корреляция между уровнем АЛТ и индексом АпоВ/АпоА1 у женщин с послеоперационным гипотиреозом

ной стороны, и пациентками как без НАЖБП, так и без гипотиреоза – с другой. Выявленные в клинической части исследования метаболические нарушения у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом согласуются с результатами эксперимента на животных.

Заключение

Полученные данные позволяют считать первичный (послеоперационный) гипотиреоз независимым этиопатогенетическим фактором развития НАЖБП с характерными клиническими и морфологическими особенностями. ●



Литература

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
2. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis in adults // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011. Vol. 34. № 3. P. 274–285.
3. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases // *Gut*. 2017. Vol. 66. № 6. P. 1138–1153.
4. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25. № 6. С. 31–41.
5. Lonardo A., Ballestri S., Mantovani A. et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: Evidence for a distinct disease entity? // *Dig. Liver Dis*. 2019. Vol. 51. № 4. P. 462–470.
6. Manka P., Bechmann L., Best J. et al. Low free triiodothyronine is associated with advanced fibrosis in patients at high risk for nonalcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci*. 2019. Vol. 64. № 8. P. 2351–2358.
7. Younossi Z.M., Stepanova M., Negro F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States // *Medicine (Baltimore)*. 2012. Vol. 91. № 6. P. 319–327.
8. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. № 6. P. 1387–1395.
9. Kim D., Kim W.R. Nonobese fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2017. Vol. 15. № 4. P. 474–485.
10. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Thyroid. J*. 2017. Vol. 6. № 4. P. 208–215.
11. He W., An X., Li L. et al. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. ID 335.
12. Mantovani A., Nascimbeni F., Lonardo A. et al. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Thyroid*. 2018. Vol. 28. № 10. P. 1270–1284.
13. Guo Z., Li M., Han B., Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: a systematic review and meta-analysis // *Dig. Liver Dis*. 2018. Vol. 50. № 11. P. 1153–1162.
14. Kim D., Kim W., Joo S.K. et al. Subclinical hypothyroidism and low-normal thyroid function are associated with non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2018. Vol. 16. № 1. P. 123–131.e1.
15. Способ моделирования неалкогольной жировой болезни печени у крыс. Патент 2600476 РФ: МПК51 G 09 В 23/28 / С.В. Щелоченков, Г.С. Джулай, М.Б. Петрова, Т.Д. Эшонова. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. № 2015130985/14, заявл. 24.07.2015, опубл. 20.10.2016. Бюл. № 29.

Primary (Postoperative) Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Women

S.V. Shchelochkov, PhD¹, G.S. Dzhulay, MD, PhD, Prof.²

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University

² Tver State Medical University

Contact person: Sergey V. Shchelochkov, workmedbox@gmail.com

Purpose – to establish clinical and morphological parallels of liver pathology, developing with primary (postoperative) hypothyroidism.

Material and methods. The clinical part of the study was performed according to the case-control type. The ‘case’ cohort included 58 women with primary (postoperative) hypothyroidism who received levothyroxine replacement therapy. The cohort ‘comparison’ consisted of 60 women with sonographic signs of fatty hepatosis and the absence of structural and functional disorders of the thyroid gland (euthyroidism). The ‘control’ cohort included 52 women who lacked sonographic signs of fatty hepatosis, structural and functional thyroid disorders (euthyroidism). All patients underwent anthropometric, laboratory and instrumental examinations. The experiment was performed on 40 laboratory animals (female rats): a thyroidectomy was performed in the research group, and the thyroid gland was mobilized in the control group without organ removal. On the 28th and 56th days, the morphological picture of the liver of animals of both groups was studied at light-optical and electron-microscopic levels.

Results. In the clinical part of the study, 86.2% of women with postoperative hypothyroidism who received levothyroxine replacement therapy revealed NAFLD with typical disorders of carbohydrate and lipid metabolism, more pronounced in individuals with excess body weight associated with an intermediate or android type of fat distribution. In the experiment, on the 28th and 56th days, protein and fatty degeneration were revealed, as well as the initial signs of perivenular fibrosis, signs of stress of the endoplasmic reticulum and mitochondrial insufficiency.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, primary hypothyroidism, steatosis, balloon dystrophy, periportal fibrosis, mitochondrial insufficiency, metabolic syndrome