

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЩЕЛОЧЕНКОВ Сергей Владимирович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ЖЕНЩИН
С ПЕРВИЧНЫМ (ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ)
ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.01.04 — внутренние болезни

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Джулай Г.С.

Научный консультант:

доктор биологических наук,
профессор Петрова М.Б.

Тверь – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез неалкогольной жировой болезни печени.....	14
1.1.1 Определение неалкогольной жировой болезни печени, основные понятия.....	14
1.1.2 Эпидемиология НАЖБП.....	16
1.1.3 Этиология НАЖБП.....	18
1.1.4 Патогенез НАЖБП	19
1.1.5 Морфологическая картина НАЖБП	24
1.2 Синдром гипотиреоза, роль тиреоидных гормонов в развитии и прогрессировании НАЖБП	28
1.2.1 Синдром гипотиреоза, основные понятия, используемые классификации	28
1.2.2 Особенности метаболических процессов при гипотиреозе, роль гипотиреоза в развитии НАЖБП	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных	35
2.2 Методы исследования пациентов	42
2.2.1 Методы сбора и анализа данных.....	42
2.2.2 Клиническое обследование пациентов.....	43
2.2.3 Методы лабораторных и инструментальных исследований	44
2.3 Методы выполнения эксперимента на лабораторных животных ..	46
2.3.1 Характеристика объектов экспериментального исследования....	46
2.3.2 Техника экспериментальной тиреоидэктомии	47
2.3.3 Микроскопические и гистохимические методы изучения ткани печени экспериментальных животных.....	48
2.3.4 Ультраструктурный метод изучения гепатоцитов экспериментальных животных.....	49

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1 Результаты клинико-anamnestического обследования пациентов с послеоперационным гипотиреозом	51
3.2 Антропометрические характеристики обследованных лиц	54
3.3 Биохимические показатели анализа крови, характеризующие углеводный, липидный и белковый метаболизм.....	55
3.6 Функциональные печёночные пробы	59
3.5 Корреляционные связи метаболических показателей и функциональных печёночных проб.....	62
3.6 Оценка показателей углеводного и липидного метаболизма и функциональных печёночных проб в зависимости от сроков после оперативного вмешательства на щитовидной железе	66
3.7. Оценка показателей углеводного и липидного метаболизма и функциональных печёночных проб в зависимости от типа распределения жира у пациентов I группы.....	67
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	71
4.1 Динамика массы тела и поведенческих реакций лабораторных животных в зависимости от сроков после оперативного вмешательства.....	71
4.2 Макроскопическая характеристика печени животных контрольной и исследовательской групп в срок 4 и 8 недель эксперимента	72
4.3 Морфологическая характеристика печени животных контрольной группы.....	73
4.4 Морфологическая характеристика печени исследовательской группы животных на 4-й неделе эксперимента.....	76
4.5 Морфологическая характеристика печени исследовательской группы животных на 8-ой неделе эксперимента.....	79
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ВЫВОДЫ.....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Структура заболеваемости современного человека характеризуется ростом числа состояний, ассоциированных с расстройствами метаболизма, патогенез которых определяется нарушением регуляции функциональной активности систем органов (Бойцов И.В., 2013; Ивашкин В.Т. и др., 2016; Лазебник Л.Б. и др., 2016). И если в рамках отдельных нозологий механизмы развития таких патологических состояний во многом определены, то концептуальные представления о межсистемных взаимосвязях еще находятся на стадии формирования (Судаков К.В., 2009).

Первичный (послеоперационный) гипотиреоз относится к числу клинических состояний, при котором оперативное пособие на щитовидной железе, формируя абсолютную недостаточность тиреоидных гормонов, одномоментно изменяет все регуляторные процессы в организме. При этом печень является одним из органов, обеспечивающих гомеостатический баланс и компенсацию разных видов нарушенного метаболизма, поскольку при снижении продукции тиреоидных гормонов замедляется основной обмен и липидный метаболизм, что, в частности, может выступать этиологическим фактором дистрофических процессов в органе (Turer A.T. et al., 2012; Cordeiro A. et al., 2013; Eshraghian A., Hamidian J.A., 2014). В то же время печень принимает непосредственное участие в метаболизме гормонов, реализации их физиологической роли и взаимодействии между собой. И хотя послеоперационный гипотиреоз адекватно корректируется назначением левотироксина (L-T₄), ряд исследований демонстрирует, что полноценное замещение тиреоидной функции обеспечивается далеко не у всех пациентов (Parle J.V. et al., 1993; Canaris G.J. et al., 2000; Jonklaas J. et al., 2014).

Немногочисленные сведения, представленные в литературе в основном в виде клинических наблюдений (Chung G.E. et al., 2012; Pagadala M.R. et al., 2012; Misra S., Singh B., 2013), свидетельствуют о формировании в этих случаях картины, близкой к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Однако данные

по встречаемости НАЖБП и её клинических форм при первичном гипотиреозе, а также патогенетическим аспектам взаимосвязи указанных состояний не детализированы, при том, что обе нозологии весьма часты в популяции человека.

Так, распространенность первичного гипотиреоза в популяции варьирует, по данным различных авторов, от 3,7% до 21%, заболевание преимущественно встречается у женщин. У большинства больных (до 95% случаев) диагностируется первичный гипотиреоз, к числу наиболее частых причин которого относится хирургическое вмешательство на щитовидной железе (Ванушко В.Э. и др., 2009; Подзолков А.В., Фадеев В.В., 2009; Петунина Н.А. Трухина Л.В., 2013).

Если говорить о НАЖБП, то в настоящее время она входит в число самых распространённых хронических заболеваний печени в странах Европы, США и России (Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., 2016; Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., 2016; Кузнецова А.С. и др., 2017). Согласно данным зарубежных авторов, распространенность НАЖБП в общей популяции населения стран Европы составляет 10-30% (Кузма Ф. и др., 2016; Шиповская А.А. и др., 2016; Янгуразова А.Е. и др., 2016; Byrne C.D., Targher G., 2015; Bellentani S., 2017), По данным Всероссийского эпидемиологического исследования DIREG2 (2013-2014), НАЖБП выявлена у 37,3% обследованных (Ивашкин В.Т. и др. 2016; Цуканов В.В. и др. 2016). У лиц с ожирением или сахарным диабетом её частота достигает 57-74% (Килина О.Ю. и др., 2015; Шиповская А.А. и др., 2016).

Долгое время существовало мнение о НАЖБП как о доброкачественном состоянии, которое не влияет на функциональную активность печени и не имеет тенденции к прогрессированию (Гаус О.В., Ахмедов В.А., 2014; Ермолова Т.В. и др., 2015; Соловьева А.В., Гуль И.С., 2015). Однако накопленные данные свидетельствуют об обратном: неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), представляющий собой стадию НАЖБП, встречается у 3% людей, при этом у каждого третьего больного НАСГ прогрессирует до цирроза печени (Ермолова Т.В. и др., 2015). По данным российского популяционного исследования DIREG_L_01903 с участием 30 754 человек, НАЖБП выявлена у 27% обследованных, жировая дистрофия печени обнаружена у 80,3% из них, НАСГ – у 16,8%, цирроз – у 2,9% (Ивашкин В.Т.

и др., 2016). Также отмечено, что среди лиц с ожирением, распространённость НАЖБП была значительно выше, достигая от 75% до 100%, при этом частота НАСГ составляла 18,5-26%, а цирроза печени – 9-10%.

Принимая во внимание тот факт, что ожирение в общей популяции, по данным ВОЗ за 2014 год, поражает около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин), истинная распространённость НАЖБП, вероятно, гораздо выше, и имеет чёткую тенденцию к росту (Джорупбекова К.Ш. и др., 2016).

В последнее время НАЖБП рассматривается в аспекте метаболического синдрома (МС) – наднозологической формы, объединяющей абдоминально-висцеральное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и ассоциированную в своем развитии с инсулинорезистентностью (Лутов Ю.В. и др., 2017; Цанава И.А. и др., 2017). Тесная взаимосвязь НАЖБП и МС, который ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых событий, выдвигает НАЖБП в число актуальных междисциплинарных проблем современной медицины и диктует необходимость поиска диагностических и лечебных подходов к данному состоянию (Селивёрстов П.В., 2015; Тирикова О.В. и др., 2015; Стаценко М.Е., 2017).

Степень разработанности темы исследования

НАЖБП является полиэтиологическим состоянием, связанным с экзо- и эндогенным воздействием на печень. К доказанным этиологическим факторам НАЖБП в настоящее время относят токсические эффекты широкого спектра лекарственных препаратов, несбалансированное питание, включая продолжительное парентеральное питание, резкие колебания массы тела как в сторону ее повышения, так и снижения, различные заболевания органов пищеварения, протекающие с синдромом мальабсорбции (Христич Т.Н., 2014; Селивёрстов П.В., 2015; Трухан, Д.И. 2016; Chiba T. et al., 2016).

Ведущий механизм развития НАЖБП, по мнению большинства авторов, связан с инсулинорезистентностью, при этом стеатоз/стеатогепатит следует рассматривать как печёночную манифестацию МС (Смирнова Л.Е. и др., 2014; Васендин Д.В., 2015; Бобронникова Л.Р., Беловол А.Н., 2016; Короткая Н.Н., Бе-

кезин В.В., 2016; Мусаев Ф.Т., и др., 2016; Звенигородская Л.А. и др., 2017; Лю К.М., 2017). Одним из состояний, приводящих к развитию инсулинорезистентности, является гипотиреоз (Eshraghian A., Hamidian J.A., 2014), однако убедительных доказательств участия гипотиреоза в развитии НАЖБП и её клинических форм не получено.

Доказательством взаимосвязи гипотиреоза и НАЖБП может служить экспериментальное воспроизведение ее картины при первичном (послеоперационном) гипотиреозе, что позволит изучить морфологические характеристики и особенности патогенеза гепатопатии для выработки стратегии и тактики лечения и профилактики данной патологии. Однако экспериментальная модель НАЖБП до сих пор не была разработана. Все эти информационные пробелы явно нуждаются в заполнении ввиду высокой частоты обоих заболеваний и их очевидной связи с высоким риском жизнеопасных кардиоваскулярных осложнений.

Основываясь на вышеизложенном, мы сочли актуальным и своевременным изучить особенности развития НАЖБП при первичном (послеоперационном) гипотиреозе, в том числе и на экспериментальной модели заболевания, для выяснения особенностей патогенеза, патоморфологии и разработки диагностических и лечебных подходов.

Цель исследования:

Установить клинико-патогенетические особенности формирования и течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом.

Задачи исследования:

1. Выяснить распространённость НАЖБП и её клинических форм у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом.
2. Оценить структурно-функциональные характеристики печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом.

3. Изучить клинические особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом с учётом их массы тела и сроков после оперативного вмешательства.

4. Исследовать в эксперименте на лабораторных животных с послеоперационным гипотиреозом структурные и ультраструктурные характеристики печени в разные сроки после оперативного вмешательства.

5. На основании полученных в клинических условиях и эксперименте данных установить закономерности формирования неалкогольной жировой болезни печени и клинико-патогенетические особенности ее течения при первичном (послеоперационном) гипотиреозе у женщин.

Научная новизна:

1. Впервые в эксперименте и клинике показаны закономерности формирования дистрофических процессов в печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе у женщин, соответствующие картине неалкогольной жировой болезни печени.

2. Установлены распространенность, клинические и патогенетические особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом в зависимости от массы тела и давности оперативного вмешательства.

3. Впервые на микроскопическом и ультрамикроскопическом уровнях исследованы морфологические характеристики печени лабораторных животных в условиях экспериментального послеоперационного гипотиреоза в разные сроки после оперативного вмешательства.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Создана и апробирована модель экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени у лабораторных животных с послеоперационным гипотиреозом.

2. В разные сроки после формирования послеоперационного гипотиреоза дана морфологическая характеристика печени лабораторных животных на макро-скопическом, микроскопическом и ультрамикроскопическом уровнях, воспроизводящая картину жировой и белковой дистрофии органа как морфологического субстрата неалкогольной жировой болезни печени.

3. У 86,2% женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом установлено закономерное развитие неалкогольной жировой болезни печени.

4. Установлены клиничко-патогенетические особенности формирования и течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом, отличающиеся малосимптомным течением; сочетанием инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии, развивающихся у женщин как с избыточной (преимущественно промежуточный и андронидный типы жирораспределения), так и с нормальной массой тела; отсутствием грубых функциональных нарушений печени по данным рутинных методов лабораторной диагностики.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных задач были использованы клиничко-анамнестические, лабораторные и инструментальные методы обследования больных. Выполнен эксперимент на лабораторных животных.

Клиническое исследование выполнено по типу «случай-контроль», исследовательская группа была сформирована из когорты больных с послеоперационным гипотиреозом, проживающих в г. Твери, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Экспериментальное исследование выполнено на лабораторных животных – крысах-самках нелинейной породы. Содержание животных и постановка эксперимента проведены в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 года и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 года, а также международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Исследование одобрено Этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета.

Материалы и методы исследования подробно изложены в соответствующем разделе рукописи.

Работа выполнена под руководством заведующей кафедрой факультетской терапии Тверского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Г.С. Джулай, научное консультирование экспериментальной части работы проведено заведующей кафедрой биологии Тверского государственного медицинского университета, доктором биологических наук, профессором М.Б. Петровой. Клиническая часть исследования выполнена на базе поликлиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (главный врач – Е.Е. Пичуев), экспериментальная часть исследования выполнена на кафедре биологии и лаборатории электронной микроскопии Тверского ГМУ (руководитель – д.б.н., проф. М.Б. Петрова).

Положения, выносимые на защиту:

1. Первичный (послеоперационный) гипотиреоз является самостоятельным независимым фактором, приводящим к структурным изменениям печени и её функциональным расстройствам.

2. Клинико-лабораторные и структурные изменения печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе у женщин соответствуют основным нозологическим параметрам НАЖБП.

3. Ведущим патогенетическим фактором НАЖБП при первичном (послеоперационном) гипотиреозе выступает инсулинорезистентность, определяющая дальнейшее течение дисметаболических процессов.

4. Избыточная масса тела у женщин потенцирует влияние послеоперационного гипотиреоза на характер и выраженность метаболических расстройств и нарушений функциональной активности печени.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования базируется на всестороннем анализе научных публикаций по теме работы; адекватном, с позиций медицины, основанной на доказательствах, объеме исследовательской группы пациентов и групп сравнения, подобранных с учетом принципа «случай-контроль»; выборе современных клинических и экспериментальных методов исследования и статистического анализа качественных и количественных параметров. Достоверность первичных материалов установлена их экспертной оценкой.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором самостоятельно разработан и осуществлен дизайн клинической и экспериментальной частей исследования, выполнен критический анализ научных публикаций по теме диссертации. Им проведены клинико-anamнестические, лабораторные и инструментальные методы исследования больных, сформированы группы пациентов, создана электронная база данных, произведена статистическая обработка результатов. Автором самостоятельно выполнен эксперимент на лабораторных животных с последующей интерпретацией и систематизацией его результатов. Личное участие автора в публикации научных работ по теме диссертации – 85%.

Апробация материалов диссертации

Диссертация обсуждена и апробирована на совместном заседании кафедр факультетской терапии, госпитальной терапии и профессиональных болезней, эндокринологии, биологии, патологической анатомии, гистологии, эмбриологии и цитологии, общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диссертация единогласно рекомендована к защите.

Основные положения диссертации доложены на межвузовских научно-практических конференциях молодых ученых «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2014 г., 2015 г.); конференции молодых учёных «Первые шаги к успеху» (Тверь, 2015 г.); VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016 г.); пленуме Научного общества гастроэнтерологов России и международной научно-практической конференции, посвящённой 90-летию со дня рождения выдающегося физиолога академика А.М. Уголева и 80-летию Тверского государственного медицинского университета (Тверь, 2016 г.); XVI Съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2016 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ (статей в журналах – 6, в том числе опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 2; тезисов в материалах съездов и конференций – 6, в том числе опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ – 3). Зарегистрирован 1 патент на изобретение.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены в работу ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница» и поликлиники ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и используются в образовательном процессе на кафедрах факультетской терапии и эндокринологии на клинических практических занятиях со студентами 4-5 курсов лечебного факультета, ординаторами, аспирантами.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, его результатов, их обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 17 рисунками. Список литературы включает 235 источников, в том числе 130 отечественных и 105 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез неалкогольной жировой болезни печени

1.1.1 Определение неалкогольной жировой болезни печени, основные понятия

По современным представлениям, НАЖБП – это самостоятельная нозологическая единица, объединяющая спектр клинико-морфологических изменений паренхимы печени, соответствующих двум формам – стеатозу и неалкогольному стеатогепатиту. Их естественное течение в терминальной стадии болезни приводит к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме (Павлов Ч.С. и др., 2010; Мязин Р.Г., 2014; Тирикова О.В. и др., 2015; Топчиева Л.В. и др., 2017; Чавдар С.П. и др., 2017).

Согласно другим авторам (Кропова О.Е. и др., 2016; Wang S. et al., 2015; Kitabatake H. et al., 2017), НАЖБП включает в себя четыре формы: стеатоз, характеризующийся преобладанием жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями; стеатогепатит, отличающийся наличием выраженных воспалительных инфильтратов и очаговых некрозов, как в строме так и в паренхиме органа; стеатофиброз, для которого типично преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры; стеатоцирроз – с нарушением дольковой структуры печени.

В отечественной и зарубежной литературе единого мнения о критериях указанных форм НАЖБП не сформировано.

Стеатоз ассоциируется с патологическим внутри- и/или внеклеточным отложением жировых капель, его морфологическим критерием является содержание триглицеридов (ТГ) в печени свыше 5% сухой массы органа (Махов В.М., 2014; Лю К.М., 2017; Чавдар С.П. и др., 2017).

На стадии стеатоза признаки воспаления и некроза гепатоцитов отсутствуют, что послужило причиной рассматривать данную стадию НАЖБП как наиболее благоприятную в плане прогноза для больных (Денисов Н.Л. и др., 2017).

В случае прогрессирования патологического процесса стеатогепатоз трансформируется в НАСГ – самостоятельную нозологическую единицу, для которой характерны повышение активности сывороточных ферментов печени и морфологические изменения, сходные с алкогольным гепатитом, при том, что пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызвать повреждение печени. В представленном определении конкретное количество алкоголя, которое следует считать гепатотоксичным, не указывается. Кроме того, даже при условии проведения гистологического исследования подчёркивается проблема сложности дифференциации алкогольного и неалкогольного поражения печени (Махов В.М., 2012; Кручинина М.В. и др., 2016; Ахмедов В.А., Гаус О.В., 2017; Torres D.M., Harrison S.A., 2008). В связи с этим до сих пор ведутся поиски чётких морфологических критериев, позволяющих разграничить оба состояния. Длительное время обязательными критериями НАСГ считались тельца Маллори; баллонная дистрофия (дегенерация); нейтрофильное воспаление, преимущественно лобулярное; перисинусоидальный фиброз (зона III по Раппопорту) (Lee R.G., 1995; Dixon J.V. et al., 2004). Однако дальнейшие исследования показали, что у большинства пациентов выявляются лишь некоторые из перечисленных признаков. Причём именно тельца Маллори, почти всегда выявляемые при алкогольном поражении печени, обнаруживаются реже всего. Кроме того, в ряде случаев имеет место атипичная гистологическая картина НАСГ, например, с преимущественно лимфоцитарным воспалением; с картиной портального фиброза и т.д. (Звенигородская Л.А., 2015).

Таким образом, до настоящего времени унифицированные подходы к описанию морфологической картины НАСГ и его дифференциации с алкогольным поражением печени остаются в рамках обсуждений и научных дискуссий (Sumida Y. et al., 2014; Mi X.X. et al., 2016).

1.1.2 Эпидемиология НАЖБП

Распространённость НАЖБП за последние годы существенно возросла одновременно с ожирением (Brunt E.M. et al., 2015; Rinella M.E., 2015) и другими проявлениями метаболического синдрома, и, по прогнозам, в течение ближайших десяти лет станет ведущим показанием для трансплантации печени (Демченко О.С., 2017; Wong R.J. et al., 2015).

Истинная распространённость НАЖБП неизвестна (Чукаев И.И., 2012; Степанов А.Е., Страхова Н.В., 2016), она варьирует в широких пределах в зависимости от масштаба исследований и критериев, которыми пользовались исследователи при установлении данного диагноза. Распространённость НАЖБП в мире колеблется от 6% до 35% (медиана 20%) (Кузма Ф. и др., 2016; Шиповская А.А. и др., 2016; Янгуразова А.Е. и др., 2016; Byrne C.D., Targher G., 2015; Bellentani S., 2017). В странах Западной Европы ее распространённость составляет 25-26% (Bedogni G. et al., 2007). В Российской Федерации частота НАЖБП в 2007 году составила 27% (по данным исследования DIREG 1), в 2014 году – 37,1% (по данным исследования DIREG 2) (Ивашкин В.Т. и др., 2015). Соответственно за 7 лет распространённость НАЖБП увеличилась более чем на 10%, что выводит ее на первое место среди хронических заболеваний печени: 71,6% от их общего числа по данным Л.А. Звенигородской (2015).

Сформированная НАЖБП имеет место и в детской популяции, причем частота ее регистрации возрастает по мере роста случаев детского ожирения и сахарного диабета (Строкова Т.В. и др., 2016; Павловская Е.В. и др., 2016).

НАЖБП рассматривается в рамках метаболического синдрома и ассоциирована с абдоминально-висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), дислипидемией и другими проявлениями МС (Бокова Т.А., 2014; Драпкина О.М., Авилова А.Г., 2014; Ливзан М.А. и др., 2014; Кривошеев А.Б. и др., 2016; Тихомирова А.С. и др., 2017). При этом установлена тесная взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и морфологическими изменениями печени: у 95-100% пациентов с ИМТ более 30 кг/м² выявляется картина стеатоза печени, у 20-47% – НАСГ (Ливзан М.А. и др., 2014; Комшилова К.А., Трошина Е.А., 2015; Сандлер

Ю.Г. и др., 2016; Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р., 2017). У 60% пациентов сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе, обусловленные ИР, сочетаются со стеатозом печени, а у 15% – с НАСГ (Килина О.Ю. и др., 2015; Шиповская А.А. и др., 2016; Бакулин И.Г. и др., 2017). В 20-80% случаев НАЖБП протекает на фоне атерогенной дислипидемии, при этом стеатоз печени чаще сочетается с гипертриглицеридемией, чем с гиперхолестеринемией (Павлов Ч.С. и др., 2010).

До последнего времени НАЖБП представлялась медленно прогрессирующим заболеванием, которое последовательно проходит стадии стеатоза, стеатогепатита, стеатофиброза и цирроза. При этом у подавляющего большинства пациентов цирроз, как финальная стадия, тем не менее, не развивается (Гаус О.В., Ахмедов В.А., 2014; Ермолова Т.В. и др., 2015, Соловьева А.В., Гуль И.С., 2015). Однако накопленные данные за последнее десятилетие такую закономерность не подтверждают. У четверти пациентов со стеатозом печени развивается фиброз органа. В 10% случаев стеатоз печени прогрессирует, трансформируясь в НАСГ в течение десяти лет. В 5-25% случаев НАСГ переходит в цирроз (Ермолова Т.В. и др., 2015). Развитие гепатоцеллюлярной карциномы выявлено у 10% пациентов на цирротической стадии НАЖБП в течение десяти лет (Ермолова Т.В. и др., 2015). По данным ряда авторов, 60-80% всех криптогенных циррозов формируется в исходе НАЖБП, что составляет 10% потребности в трансплантации печени (Цуканов В.В. и др., 2015; Прокопьева Т.Н., Степашина Т.Е., 2016; Kojima H. et al., 2006).

По данным Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, среди пациентов, которым выполнена биопсия печени, доля НАСГ в структуре хронических заболеваний печени, составила 5,2%, распространённость цирроза печени в исходе НАСГ у больных с хроническим заболеванием печени неуточненной этиологии – 6,8% (Павлов Ч.С. и др., 2007, 2010).

Высокая распространённость НАЖБП, её тесная взаимосвязь с МС, прогрессирующее течение с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному де-

лают НАЖБП сложной медико-социальной проблемой, требующей всестороннего изучения с привлечением специалистов различного профиля (Семендяева М.Е., 2012; Блинов Д.В., 2015; Селивёрстов П.В., 2015; Тирикова О.В. и др., 2015; Петунина Н.А., Тельнова М.Э., 2016; Невзорова В.А. и др., 2017; Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., 2017).

1.1.3 Этиология НАЖБП

В настоящее время с учетом этиологического фактора выделяют первичную и вторичную НАЖБП. Первичную принято рассматривать в качестве печёночного проявления МС (Смирнова Л.Е. и др., 2014; Васендин Д.В., 2015; Бобронникова Л.Р., Беловол А.Н., 2016; Короткая Н.Н., Бекезин В.В., 2016; Мусаев Ф.Т. и др., 2016; Звенигородская Л.А. и др., 2017; Лю К.М., 2017), в основе которого лежит ИР (Ткачук В.А., Воротников А.В., 2014).

Вторичная НАЖБП связана с воздействием целого ряда внешних и внутренних факторов, систематизированных нами в таблице 1.

Таблица 1 – Этиологические факторы НАЖБП

№	Фактор
	Первичная НАЖБП
1.	Абдоминально-висцеральное ожирение
2.	Сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе
3.	Атерогенная дислипидемия
Вторичная НАЖБП	
1.	Пищевые факторы (парентеральное питание; быстрое похудание; острое голодание; бариатрические операции; квашиоркор и др.)
2.	Прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды; синтетические эстрогены; ацетилсалициловая кислота; блокаторы кальциевых каналов; амиодарон; метотрексат; тетрациклин; тамоксифен; вальпроевая кислота и др.)
3.	Метаболические и генетические факторы (липидистрофия; дис-β-липопротеинемия; острая жировая печень беременных; болезнь накопления эфиров холестерина; болезнь Вебера-Крисчена; болезнь Вильсона-Коновалова и др.)
4.	Другие факторы (воспалительные заболевания кишечника; дивертикулез толстой кишки с дисбактериозом; ВИЧ-инфекция; токсическое действие органических растворителей, производных фосфора, ядов грибов и др.)

Каждый из них в отдельности редко приводит к стеатогепатиту, но может присутствовать у больных с ожирением, выступая в качестве отягощающего фак-

тора (Христич Т.Н., 2014; Буеверов А.О. и др., 2015; Селивёрстов П.В., 2015; Буеверов А.О., 2016; Трухан Д.И., 2016).

1.1.4 Патогенез НАЖБП

В основе НАЖБП лежат два ключевых механизма: жировая дистрофия печени (стеатоз) и процессы перекисного окисления липидов, обуславливающие воспалительный процесс в печени (стеатогепатит). В 1998 г. С. Day и О. James в своей теории «двух ударов» описали патогенез НАЖБП как последовательный процесс, рассматривая в качестве «первого удара» стеатоз, а «второго удара» – стеатогепатит (Балукова Е.В., Успенский Ю.П., 2014; Звенигородская Л.А., 2014; Сердюков Д.Ю. и др., 2016; Лаптева Е.А., Козлова И.В., 2017; Лю К.М., 2017).

Позднее была разработана теория «множественных параллельных ударов», в соответствии с которой развитие НАЖБП является результатом воздействия на печень сочетания факторов – избыточного поступления в гепатоциты свободных жирных кислот, выработки висцерально-абдоминальной жировой тканью цитокинов, адипокинов, продукции кишечной микробиотой эндотоксина и т.д., протекающих на фоне оксидативного стресса (Немцов Л.М., 2015; Комиссаренко И.А., 2016; Костюкевич О.И. и др., 2016; Подымова С.Д., 2016; Плотникова Е.Ю. и др., 2017; Чавдар С.П. и др., 2017).

Жировая дистрофия печени (стеатоз) является ведущим морфологическим проявлением НАЖБП, в формировании которого большую роль играет абдоминально-висцеральный жир, выступающий в качестве продуцента свободных жирных кислот (СЖК) (Васендин Д.В., 2015; Найданова Э.Г., Козлова Н.М., 2015; Драпкина О.М., Корнеева О.Н., 2016; Вербовой А.Ф. и др., 2017). Стеатоз печени обусловлен следующими факторами – экзогенным поступлением СЖК при избыточном потреблении жирной пищи; мобилизацией СЖК из депо. В жировой ткани из-за ИР снижается ингибирующая активность инсулина в отношении гормонозависимой липазы (ТАГ-липаза), в результате чего активизируется липолиз, и в кровь выделяется большое количество СЖК, которые через портальную систему печени попадают в гепатоциты; снижение скорости β -окисления; эндогенная про-

дукция СЖК. В условиях компенсаторного гиперинсулинизма в гепатоцитах в ответ на ИР активируется синтез СЖК «de novo»; происходит снижение синтеза и/или секреции липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) (Пальгова Л.К., 2014; Черкашина Е.А. и др., 2014; Кляритская И.Л. и др., 2017; McCullough A.J. 2013; Masarone M. et al., 2014).

В патогенезе НАЖБП большое значение отводится воздействию свободных жирных кислот на метаболические процессы в печени, выявлены прямые и опосредованные механизмы (Оковитый С.В., Радько С.В., 2015; Подымова С.Д., 2016; Тишковский С.В. и др., 2016).

Свободные жирные кислоты являются ведущим энергетическим субстратом для большинства органов и тканей организма человека за исключением головного мозга. Основным источником СЖК выступает абдоминальный и висцеральный жир. Высокий уровень СЖК наблюдается во время голодания и снижается после еды в результате антилиполитического действия инсулина. В условиях ИР высокий уровень СЖК в крови сохраняется, несмотря на компенсаторную гиперпродукцию инсулина (Groop L.C. et al., 1989; Bugianesi E. et al., 2005; Gaggini M. et al., 2013), кроме того, избыток СЖК также потенцирует тканевую ИР. Избыточное количество циркулирующих СЖК не может быть метаболизировано и, в результате, депонируются в виде триглицеридов (ТГ) в клетках различных органов, особенно в печени. Липидные включения в цитоплазме гепатоцитов, а также промежуточные продукты обмена, такие как диацилглицерол, приводят к клеточной липотоксичности и митохондриальной дисфункции. Компенсаторным механизмом, позволяющим снизить содержание ТГ в гепатоцитах, является гиперпродукция липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при снижении выработки липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Преобладание атерогенных фракций липопротеидов (ЛПОНП и ЛПНП) над антиатерогенными (ЛПВП) выступает в качестве дополнительного фактора, повышающего риск развития атеросклероза (Маевская М.В., Морозова М.А., 2016; Mittendorfer B. et al., 2016).

Исследования, посвящённые изучению влияния СЖК на развитие НАЖБП, выявили генетическую предрасположенность к формированию стеатоза и стеатогепатита, опосредованную мембранными транспортными белками, экспрессируемыми на цитоплазме гепатоцитов. Установлено, что свободные жирные кислоты проникают в клетку как путём пассивной диффузии, так и с помощью специальных мембранных транспортных белков (fatty acid transport protein – FATP), активность которых при НАЖБП существенно повышается. На мембране гепатоцита экспрессируются преимущественно FATP₂ и FATP₅, обеспечивающие поступление длинноцепочечных СЖК в клетки печени (Doege H. et al., 2006). Уменьшение FATP₅ в эксперименте на лабораторных животных ассоциировано со значительным снижением накопления липидов в печёночных клетках (Doege H. et al., 2008). Более того, экспрессия FAT/CD 36 повышается при кормлении животных пищей, богатой липидами, при этом возрастает поступление СЖК в гепатоциты (Koonen D.P. et al., 2007; Baumgardner J.N. et al., 2008; Huang H. et al., 2014). Хотя в настоящее время генетический полиморфизм FATP₅ или FAT/CD 36 не выявлен, вероятно, изменения данных белков играют большую роль в инициации и прогрессировании НАЖБП (Cazanave S., Gores G., 2010). Установлено, что у лиц с НАЖБП экспрессия FATP₅ или FAT/CD 36 повышена по сравнению со здоровыми людьми и коррелирует с содержанием липидов в гепатоцитах (Westerbacka J. et al., 2007; Greco D. et al., 2008; Mitsuyoshi H. et al., 2009).

Поступив в цитоплазму гепатоцитов, СЖК переносятся белками-транспортёрами liver-specific fatty acid-binding protein (L-FABP) и подвергаются эстерификации с образованием метаболически нейтральных ТГ, что, в какой-то степени, обеспечивает защиту клеток от «перегрузки» жирными кислотами. Доказательством этому служит и тот факт, что общее содержание липидов в гепатоцитах значительно увеличено при относительно благоприятной форме НАЖБП – стеатогепатозе, в отличие от более тяжёлых форм данного патологического состояния (Puri P. et al., 2007; Serviddio G. et al., 2016).

В отношении L-FABP установлено, что генетическое удаление данного белка снижает включение ненасыщенных СЖК в ТГ (Newberry E.P. et al., 2003; New-

berry E.P. et al., 2009; Koo S.H., 2013). Кроме того, на ранних стадиях НАЖБП его экспрессия в гепатоцитах повышается (Charlton M. et al., 2009; Chen A. et al., 2013).

Обнаружено, что скорость эстерификации зависит от типа жирных кислот. Так, насыщенные (в частности, пальмитиновая кислота) медленнее метаболизируются в нейтральный жир по сравнению с ненасыщенными жирными кислотами, поэтому повреждающее действие преимущественно оказывают именно насыщенные жирные кислоты (Cazanave S., 2010). Ненасыщенные жирные кислоты при участии фермента диацилглицерол-ацилтрансферазы 2 (Diacylglycerol acyltransferase 2 – DGAT₂) очень быстро превращаются в ТГ, не оказывая существенного токсического действия. Насыщенные жирные кислоты медленнее включатся в синтез ТГ, поскольку вначале происходит их преобразование в ненасыщенные под действием фермента ацетил-СоА-десатуразы (Stearoyl CoA desaturase SCD), а затем с помощью DGAT в ТГ. Блокирование процессов эстерификации жирных кислот при генетическом дефекте ферментов SCD₁ или DGAT₂ приводит к активации апоптоза гепатоцитов, впоследствии приводя к стеатогепатиту, что подтверждается в эксперименте на животных (Li Z.Z. et al., 2009).

Показательным является опыт, проведённый на лабораторных мышах, по блокированию детерминации гена, ответственного за синтез фермента DGAT₂, при этом наблюдалась редукция триглицеридов гепатоцитов (т.е. уменьшались явления стеатоза), но существенно ускорилось повреждение печени и активировались процессы фиброгенеза (Yamaguchi K. et al., 2007). Результаты эксперимента также свидетельствуют в пользу того, что жировая инфильтрация печени сама по себе не является повреждающим фактором, а, наоборот, представляет собой компенсаторный механизм, направленный на снижение негативного воздействия свободных жирных кислот на гепатоциты.

Детали механизма, объясняющего токсическое действие СЖК, до конца не ясны, наиболее обоснованной считается теория стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР) (Шульпекова Ю.О., 2012; Leamy A.K. et al., 2014; Han J. et al., 2016).

Эндоплазматический ретикулум (ЭР) или эндоплазматическая сеть – внутриклеточный органоид эукариотических клеток, выполняющий целый ряд функций – синтез, гликозилирование, транспорт белков, выработку липидов и формирование липопротеидных комплексов. ЭР играет важную роль в регуляции активации про- и антиапоптотических молекул и депонировании ионов кальция в клетках (Шульпекова Ю.О., 2012). Нарушения перечисленных процессов приводит к состоянию, известному как «стресс ЭР».

В настоящее время известно, что избыток СЖК, в особенности насыщенных, оказывает повреждающее воздействие на ЭР, в частности, путём связывания ионов кальция, что приводит к нарушению функционирования белков-шаперонов, обеспечивающих контроль и восстановление повреждённых белков и белковых комплексов. В результате происходит накопление пептидов с нарушенной структурой, в ответ на это активизируется адаптационная система, получившая название – «реакция несвёрнутых белков». «Реакция несвёрнутых белков» направлена на разрушение аномальных белковых комплексов, что достигается работой киназ, локализованных на мембране ЭР. В их числе активирующий фактор транскрипции 6 (activating transcription factor 6 – ATF₆), ПКР-подобная киназа ЭР (PKR-like ER kinase – PERK) и инозитол-зависимый фермент 1α (inositol-requiring enzyme (IRE) 1α). В норме они поддерживаются в неактивном состоянии белком-шапероном GRP 78 (glucose-regulated protein 78 – GRP 78). В случае, когда система киназ не справляется с разрушением аномальных пептидов и восстановлением гомеостаза ЭР, запускаются процессы, приводящие к запрограммированной гибели клетки (Cazanave S., Gores G., 2010).

На первых этапах активизируется Jun-зависимая протеинкиназа (c-Jun N-terminal kinase – JNK) и белок-регулятор транскрипции CHOP (the transcription factor CCAAT/enhancer binding homologous protein – CHOP). JNK фосфорилирует фактор транскрипции c-Jun, способствуя выработке про-апоптотического белка PUMA (p53-upregulated modulator of apoptosis), в то же время CHOP повышает активность другого про-апоптотического белка Vim. Vim в сочетании с PUMA вызывают активацию про-апоптотического белка Bax, который вызывает дисфунк-

ционирование митохондрий и активацию каспаз, что в итоге приводит к апоптозу клетки. Кроме того, СНОР влияет на экспрессию внешних «рецепторов смерти», повышающих восприимчивость гепатоцитов к повреждающим внешним воздействиям (например, к ФНО- α и Fas-лиганду). «Донаторами» ФНО- α в ответ на эндотоксины бактерий кишечника может быть, как собственная ретикулоэндотелиальная система печени, так и висцеральная жировая ткань.

Указанные механизмы позволяют связать сразу несколько повреждающих факторов: СЖК, которые повышают восприимчивость гепатоцитов к воздействию внешних факторов, адипокины (в том числе ФНО- α) и нарушение кишечной микробиоты. Их «содружественное» воздействие объясняет апоптоз/некроз гепатоцитов, формирование оксидативного стресса и закономерный переход стеатогепатоза в стеатогепатит, а далее – в фиброз и цирроз печени (Винницкая Е.В. и др., 2013; Звенигородская Л.А. и др., 2015).

1.1.5 Морфологическая картина НАЖБП

Ведущим морфологическим признаком НАЖБП является стеатоз печени, ассоциированный с преимущественным накоплением ТГ и вовлечением в патологический процесс не менее 5% клеток органа. Изначально жировые включения локализуются в перивенулярной зоне гепатоцита (зона 3 по Rappoport), по мере прогрессирования патологического процесса и увеличения жировых капель в размерах они могут выявляться в панацинарной зоне, а в далеко зашедшем случае их распределение приобретает неправильный или азональный характер. Тип накопления ТГ при НАЖБП у взрослых преимущественно макровезикулярный, характеризующийся наличием одной или нескольких капель липидов в пределах пораженного гепатоцита, при этом в зависимости от выраженности патологического процесса ядро клетки либо остаётся в центре, либо смещается к периферии гепатоцита (Наумов А.В. и др., 2015). В ряде исследований отмечено, что мелкокапельный стеатоз у взрослых ассоциируется с более тяжёлым течением НАЖБП и коррелирует со степенью активности НАСГ, баллонной дистрофии и фиброза (Aly F.Z., Kleiner D.E., 2011; Tandra S. et al., 2011). Микровезикулярный стеатоз

придаёт цитоплазме пенистый вид, при данном виде накопления липидных капель обнаруживаются мегамитохондрии, что указывает на нарушение окислительных процессов в клетке.

Для картины НАСГ типично сочетание гистологических признаков стеатоза и воспаления (лобулярного или портального), а также дистрофических изменений гепатоцитов чаще по типу гидропической (баллонной) дистрофии с характерным наличием в цитоплазме вакуолей, заполненных жидкостью. При этом гепатоциты увеличиваются в объёме, цитоплазма становится прозрачной, заключённой в мембрану (Brunt E.M., 2004; Brunt E.M. et al., 2012). Оставшиеся участки слабозозинофильной зернистой цитоплазмы располагаются вокруг ядра или вдоль клеточных мембран. Для уточнения патологического процесса, обуславливающего формирование гидропической дистрофии, проведены исследования с использованием иммуногистохимических и ультраструктурных методов. Иммуногистохимические исследования показали экспрессию кератинов и белков, ассоциированных с липидными каплями (lipid droplet associated proteins). Установлено, что в клетках с явлениями гидропической дистрофии отсутствовали кератины K8 и K18, авторы исследований предложили использовать указанные кератины в качестве объективного гистологического маркера баллонной дистрофии (Lackner C. et al., 2008). По данным других исследований, при развитии баллонной дистрофии в гепатоцитах изменяется экспрессия белков, ассоциированных с липидными каплями – перлипина 1 и 2 (Straub B.K. et al., 2008; Fujii H. et al., 2009; Pawella L.M. et al., 2014). При ультраструктурном исследовании клеток с признаками баллонной дистрофии обнаружены липидные капли в их цитоплазме, превышающие размеры в 20 микрон (Caldwell S.H. et al., 2004.). В ряде исследований было показано, что баллонная дистрофия ассоциируется с окислительным повреждением и разрушением микротрубочек, входящих в структуру цитоскелета гепатоцитов (Ku N.O. et al., 2007; Caldwell S. et al., 2010; Brunt E.M. et al., 2012; Brunt E.M., 2016). При НАСГ гепатоциты с явлениями гидропической дистрофии встречаются преимущественно в зоне 3 по Rappoport.

По данным C.D. Guy et al. (2012), морфологические признаки баллонной дистрофии клинически ассоциируются с ИР (использован индекс НОМО-IR), гипергликемией (проводилось измерение уровня гликированного гемоглобина), гиперхолестеринемией и сывороточными маркерами некровоспалительных процессов (Brunt E.M., 2004; Law K., Brunt E.M., 2010; Patton H.M. et al., 2010; Guy C.D. et al., 2012; Green C.J. et al., 2016).

Для неосложнённого течения НАЖБП в большей степени типично лобулярное, чем портальное воспаление, представленное в основном инфильтрацией мононуклеарами и клетками Купфера, которые образуют микрогранулёмы. При НАСГ выявлено заметное увеличение числа и агрегация клеток Купфера вокруг терминальных печёночных венул, в то время как при стеатозе указанные клетки располагаются равномерно (Lefkowitz J.H. et al., 2002; He K. et al., 2017).

Клетки Купфера – самые крупные резидентные макрофаги печени, они являются компонентом собственной иммунной системы и играют важную роль в формировании и развитии как стеатогепатита, так и фиброза (Rivera C.A. et al., 2007; Maher J.J. et al., 2008; Vonghia L. et al., 2013). Для НАЖБП не типична инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, подобная гистологическая картина требует дифференциальной диагностики с алкогольным гепатитом. Воспаление при НАЖБП, в том числе в форме НАСГ, в целом характеризуется как минимальное или умеренно выраженное (Brunt E.M., 2001). Выявление активного воспаления диктует необходимость поиска других причин гепатита, в частности вируса гепатита С, особенно генотипа 3, при котором морфологические изменения на начальных этапах практически неотличимы от таковых при НАЖБП (Brunt E.M. et al., 2003; Sanyal A.J. et al., 2003; Chang M.L., 2016).

Фиброз при НАСГ изначально выявляется в зоне 3 по Rappoport в перисинусоидальных пространствах и может быть обнаружен только с помощью специальных красителей, но по мере прогрессирования процесса также обнаруживается в портальных и перипортальных зонах. Постепенно формируются центрo-центральные, центрo-портальные или портально-портальные мостики, происхо-

дит ремоделирование архитектоники ткани печени с последующим возможным развитием цирроза (Голованова Е.В., 2014).

В настоящее время для объективизации гистологических изменений в печени при НАЖБП разработаны принципы полуколичественной балльной системы оценки типичных морфологических признаков. Наиболее широкую известность среди европейских и отечественных морфологов получила система NASH CRN (Ивашкин В.Т. и др., 2016; Hjelkrem M. et al., 2011; Bedossa P. et al., 2012). Она основана на учете 14 гистологических признаков. Четыре из ключевых морфологических особенностей оцениваются полуколичественно и включают стеатоз (0-3 балла), очаговое воспаление (0-2 балла), баллонную дистрофию (0-2 балла) и фиброз (0-4 балла). По аналогии с хроническим вирусным гепатитом фиброз оценивается как самостоятельный признак с использованием шкалы, предрасполагающей 5 стадий, начиная от полного отсутствия фиброза до цирроза, особое внимание уделяется оценке интенсивности перисинусоидального фиброза. Стадия 1 подразделяется на три подстадии: перисинусоидальный фиброз в зоне 3, выявляемый с помощью специальных красителей (стадия 1a), плотный перисинусоидальный фиброз зоны 3 (стадия 1b) и изолированный портальный фиброз (стадия 1c). Стадия 2 характеризуется сочетанием фиброза в 3-ей зоне с перипортальным фиброзом. Характерным признаком 3-й стадии выступает мостовидный фиброз, на 4-й стадии наблюдаются грубые нарушения архитектоники печени, типичные для цирроза.

В отечественной и зарубежной литературе исследования, посвящённые ультраструктурным изменениям гепатоцитов при НАЖБП, немногочисленны и выполнены на небольшом материале. По данным исследования E. Ahishali et al. (2010), наиболее выраженные ультраструктурные изменения гепатоцитов наблюдаются при НАСГ и, в первую очередь, касаются структуры митохондрий, которые увеличивались в размерах, в них обнаруживались кристаллические включения. Вне зависимости от формы НАЖБП в митохондриях наблюдалось уменьшение крист, повышение плотности матрикса, что расценивалось авторами как кос-

венный признак нарушения функции дыхательной цепи и снижения биосинтеза белка.

Аналогичные результаты получены и другими исследователями (Caldwell S.H. et al., 1999; Sanyal A.J. et al., 2001; Henaо-Mejia J. et al., 2012; Zhong Z. et al., 2016). Помимо митохондриальной дисфункции авторы отмечали пенистый вид цитоплазмы из-за накопления гликогена, расширение гранулярного эндоплазматического ретикулума, увеличение липофусциновых гранул, а также появление в гепатоцитах пребилиарной зоны электронно-плотного материала. Полученные результаты авторами интерпретировались неоднозначно, так в частности, не сформулировано чётких ультраструктурных отличий стеатоза и НАСГ. Более того, авторы, акцентируя внимание на схожести изменений в обе стадии, ставят под сомнение тезис о «благоприятности» течения стеатоза.

В исследовании О.А. Павленко и соавт. (2017) у пациентов с СД 2 типа обнаружены изменения ультраструктуры гепатоцитов, которые авторы расценили как компенсаторно-приспособительные. В частности, были выявлены признаки активации всех полюсов плазмолеммы с образованием множественных микроворсинок, снижение белоксинтезирующей функции гепатоцитов на фоне активного глюконеогенеза, в том числе с признаками гликогенизации ядер, формирование гранул липофусцина и, в меньшей степени, инфильтрация липидами.

1.2 Синдром гипотиреоза, роль тиреоидных гормонов в развитии и прогрессировании НАЖБП

1.2.1 Синдром гипотиреоза, основные понятия, используемые классификации

Согласно современным представлением, под гипотиреозом понимают клинический синдром, развитие которого обусловлено стойким дефицитом гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне (Петунина Н.А., Трухина Л.В., 2013).

Распространенность гипотиреоза в общей популяции составляет около 2%, а среди пожилых людей достигает 10-15% (Килейников Д.В., Иванов А.Г., 2013;

Фадеев В.В., Мануйлова Ю.А., 2015; Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2016; Глушаков Р.И. и др., 2017).

В структуре гипотиреоза первое место (90% случаев и более) занимает первичный гипотиреоз, обусловленный непосредственным поражением щитовидной железы. Основные причины, приводящие к первичному гипотиреозу – аутоиммунный тиреоидит, хирургическое вмешательство на щитовидной железе и лечение радиоактивным йодом. После хирургического лечения пациентам назначаются замещающие дозировки L-тироксина, обеспечивающие потребности организма. Подбор и корректировка дозировки препарата определяются, в первую очередь, объёмом проведённого оперативного вмешательства и функциональным дефицитом гормонов щитовидной железы. Несмотря на хорошие результаты заместительной терапии L-тироксина и удобство приёма препарата (1 раз в сутки), в лечении гипотиреоза остаются нерешённые вопросы (Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2016).

Одной из проблем заместительной терапии является достижение состояния компенсации функциональной активности щитовидной железы, т.е. стойкого эутиреоза на фоне приёма L-тироксина. В исследовании J.J. Diez (2002) из 385 пациентов, получавших заместительную терапию по поводу гипотиреоза, компенсация была достигнута только у 67,5%, а состояние декомпенсации имело место в 32,5% случаев. Анализируя причины, авторы отметили чёткую связь достижения эутиреоза с давностью заболевания, но не с возрастом, полом и причинным фактором гипотиреоза. Аналогичные результаты были получены и в исследовании, проведённом в США: из 1525 обследованных, получавших заместительную терапию, состояние компенсации было достигнуто у 916 человек (60,1%). При анализе причин декомпенсации выявлено, что у 0,7% пациентов имел место манифестный гипотиреоз, у 17,6% – субклинический гипотиреоз, у 0,9% – тиреотоксикоз, у 20,7% – субклинический тиреотоксикоз (Canaris G.J. et al., 2000). При этом большая часть пациентов (92%) в течение года до включения в исследование посещали врача. В литературе можно найти немало исследований, демонстрирующих трудности в достижении стойкого эутиреоза на фоне заместительной терапии

(Фадеев В.В., Мануйлова Ю.А., 2015; Frey H. et al., 1987; Parle J.V. et al., 1991; Silva S.O. et al., 2014). Ведущей причиной декомпенсации гипотиреоза, по мнению большинства исследователей, является низкая приверженность пациентов к лечению, что проявляется нерегулярностью приёма или самостоятельной отменой L-тироксина (Мадиярова М.Ш. и др., 2015; Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2015; Hueston W., 2001). Среди других причин, влияющих на уровень компенсации гипотиреоза, рассматривают характер и особенности рекомендаций различных специалистов (терапевты, эндокринологи, врачи общей практике) (Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2016; Burnett J.R. et al., 1992), биоэквивалентность препаратов L-тироксина, а также психологическое состояние пациентов (Sevinc A., Savli H., 2004).

Таким образом, вопрос достижения эутиреоза на фоне заместительной терапии остаётся не вполне решённым, что может приводить к нарушению метаболических процессов у данной группы пациентов вплоть до развития стойкого гипотиреоза.

1.2.2 Особенности метаболических процессов при гипотиреозе, роль гипотиреоза в развитии НАЖБП

До настоящего времени взаимоотношения между дисфункцией щитовидной железы и НАЖБП четко не определены. Оба заболевания имеют общие «точки соприкосновения» через МС, ожирение, ИР и нарушение липидного обмена (Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В., 2017; Серкин Д.М. и др., 2017; Eshraghian A., Hamidian J.A., 2014). Однако наличие причинно-следственных связей между этими двумя состояниями не доказано (Eshraghian A. et al., 2013; Vano A. et al., 2016).

В литературе найдены немногочисленные, преимущественно популяционные исследования, изучающие наличие или отсутствие взаимосвязи НАЖБП и гипотиреоза, тем не менее, не проясняющие сущности патогенетических механизмов, лежащих в основе указанных состояний. Так, в индийской популяции у пациентов с НАЖБП был выявлен повышенный уровень ТТГ и низкий – свободного тироксина по сравнению с контрольной группой (Misra S., Singh B., 2013).

Сочетание явного гипотиреоза и НАЖБ было выявлено у 30,2% обследованных против 19,5% в контрольной группе, даже с учетом поправок на возраст, пол, индекс массы тела, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии (Pagadala M.R. et al., 2012).

В исследовании, проведенном в Китае, отмечено повышение распространенности НАЖБП, параллельно со степенью выраженности гипотиреоза: 29,9% для субклинического гипотиреоза и 36,3% для явного гипотиреоза. Повышение ТТГ на 1 мкМЕ/мл сопровождалось увеличением распространенности НАЖБП на 20% независимо от «классических» факторов риска (Chung G.E. et al., 2012). Аналогичные результаты были получены в работах других учёных (Pagadala M.R. et al., 2012; Тао Y. et al., 2015). В ряде исследований показано, что повышенный уровень ТТГ является независимым фактором риска для НАСГ у пациентов с НАЖБП (Carulli L. et al., 2013). Тем не менее, в иранской клинической когорте больных не определено статистически значимых различий уровней ТТГ, Т₄св. или Т₃ в группах обследованных с наличием/отсутствием НАЖБП (Eshraghian A. et al., 2013). Кроме того, исследование, проведенное D.F. Mazo et al. (2011), не показало статистически значимой связи между НАСГ и гипотиреозом. По данным систематического обзора 11 исследований по этому вопросу, авторы пришли к выводу, что гипотиреоз является одним из факторов риска развития НАЖБП. Среди пациентов с НАЖБП / НАСГ распространенность гипотиреоза колебалась от 15,2% до 36,3% (Eshraghian A. et al., 2014). При этом исследования, описанные в обзоре, не были в полной мере унифицированы по методикам обследования пациентов.

Также остаётся нерешённым вопрос о том, являются ли субнормальные значения гормонов щитовидной железы фактором риска НАЖБП (Tienhoven-Wind L.J., Dullaart R.P., 2015). В перекрёстном исследовании, выполненном в популяции пожилых пациентов с эутиреозом в Китае, установлено, что распространенность НАЖБП отрицательно коррелирует с уровнем сывороточного свободного тироксина (Xu C. et al., 2011). Итальянское ретроспективное исследование показало, что сывороточные концентрации гамма-глутамилтрансферазы и АЛТ возраст-

тают пропорционально ТТГ с учетом поправок на пол, возраст, липидный профиль и концентрацию глюкозы в крови натощак (Targher G. et al., 2008).

В единичных исследованиях описаны механизмы влияния тиреоидных гормонов на морфофункциональное состояние печени. В частности, показано, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в метаболизме липидов печени через регуляцию липогенеза и скорости β -окисления (Cordeiro A. et al., 2013). При гипотиреозе отмечено снижение липолиза и уменьшение поглощения печенью СЖК, образовавшихся из триглицеридов жировой ткани. Кроме того, гормоны щитовидной железы опосредованно, через адипонектин, влияют на накопление жира в печени (Turer A.T. et al., 2012; Eshraghian A., Hamidian J.A., 2014). F. Flamant et al. (2006) показали, что эффекты гормонов щитовидной железы реализуются через специфические рецепторы: $\text{THR}\alpha$ экспрессируется повсеместно, а $\text{THR}\beta$ – в основном в печени, головном мозге и почках

Установлено влияние тиреоидных гормонов на углеводный обмен через прямые и опосредованные механизмы. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции экспрессии генов гепатоцитов, участвующих в глюконеогенезе, метаболизме гликогена и реализации эффектов инсулина. Известно регуляторное влияние T_3 на фермент фосфоенолпируваткарбоксикиназу, который принимает участие в каскаде реакций глюконеогенеза (Park E.A. et al., 1995; Suh J.H. et al., 2013). Он также повышает экспрессию мРНК глюкозо-6-фосфатазы – конечного фермента глюконеогенеза и гликогенолиза, катализирующего гидролиз глюкозо-6-фосфата с образованием глюкозы (Feng X. et al., 2000; Mullur R. et al., 2014).

Тиреоидные гормоны принимают участие в регуляции процессов гликолиза и транспорта глюкозы в периферических тканях, их суммарный эффект по своему биологическому действию сходен с инсулином. Транспортёр глюкозы в скелетных мышцах ГЛЮТ-4 активируется тиреоидными гормонами, что в итоге приводит к повышению транспорта глюкозы в мышцы (Feng X. et al., 2000; Mullur R. et al., 2014).

Гормоны щитовидной железы опосредованно влияют на тканевое дыхание через механизм регуляции функций митохондрий, эффект обусловлен $1-\alpha$ коакти-

ватором гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1 α). Снижение экспрессии PGC-1 α на фоне гипотиреоза приводит к повышению внутриклеточного содержания липидов и замедлению β -окисления (Brenta G., 2011).

В ряде работ проводилась оценка индекса ИР НОМА-IR у пациентов с субклиническим гипотиреозом, при этом получены неоднозначные результаты. В одних исследованиях ИР с достоверно большей частотой выявлялась у лиц с гипотиреозом (Handisurya A. et al., 2008; Brenta G., 2011). Согласно другим исследованиям, достоверных различий с пациентами с эутиреозом получено не было, однако отмечено повышение сывороточного инсулина, что может служить одним из ранних признаков нарушения углеводного обмена (Бобрик М.И., 2015).

Заключение по главе 1

Несмотря на достижения в области изучения теоретических аспектов проблемы НАЖБП, остаётся широкий спектр нерешённых вопросов. В частности, не разработаны чёткие диагностические критерии НАЖБП, а, соответственно, нет точных данных о распространённости заболевания и его форм. При том, что этиологические факторы НАЖБП многочисленны, роль каждого из них в развитии и прогрессировании НАЖБП неоднозначна. За относительно непродолжительный период изучения патогенетических механизмов, лежащих в основе НАЖБП, разработан ряд теорий, которые, тем не менее, до настоящего времени не могут достоверно объяснить многообразие метаболических и регуляторных нарушений, наблюдаемых у пациентов с НАЖБП. Морфологическая диагностика НАЖБП, основанная на изучении биопсийного материала, остаётся сложной, и механизмы патологических процессов, выявляемых на уровне светооптической и электронной микроскопии, ещё недостаточно изучены, а, следовательно, не разработаны эффективные методы лечения и профилактики. При том, что высокая распространённость НАЖБП, ее тесная взаимосвязь с метаболическим синдромом и высоким кардиоваскулярным риском, делают НАЖБП сложной медико-социальной проблемой в России и во всём мире.

Синдром гипотиреоза логично рассматривать как один из возможных и существенных этиологических факторов НАЖБП. Косвенным подтверждением наличия этиопатогенетических связей между гипотиреозом и НАЖБП является наличие сходных метаболических нарушений, наблюдаемых при указанных состояниях.

Необходимо отметить, что используемая в настоящее время заместительная терапия «выпавшей» вследствие оперативного вмешательства тиреоидной функции щитовидной железы не лишена недостатков, что связано не только с неполной биоэквивалентностью эндогенных тиреоидных гормонов и экзогенного L-тироксина, но и с целым рядом других факторов, таких как приверженность пациентов к лечению, их индивидуальные психосоциальные особенности, а также наличие сопутствующих заболеваний и состояний, способных оказывать влияние на достижение стойкого эутиреоза.

Таким образом, установление этиопатогенетического значения гипотиреоза в формировании и прогрессировании НАЖБП актуально, поскольку частота обоих состояний в популяции не только высока, но и имеет тенденцию к росту.

Соответственно, установление доказательств этиопатогенетической связи гипотиреоза и НАЖБП позволит существенно улучшить диагностические, лечебные и профилактические подходы к ведению данной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

В клинической части исследования приняло участие 170 женщин, проживающих в г. Твери и Тверской области, обратившихся в поликлинику ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (главный врач – к.м.н. Е.Е. Пичуев) в период с 2014 по 2016 годы.

В исследовательскую группу (группа I) вошли 58 женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом, наблюдавшихся у эндокринолога не менее 1 года с момента оперативного вмешательства.

Группу сравнения (группа II) составили 60 женщин, целенаправленно отобранных методом «подбора пар» из числа пациентов, обратившихся за консультативной помощью к гастроэнтерологу с неспецифическими жалобами на абдоминальный болевой синдром и явления диспепсии. По возрасту они соответствовали обследованной группе I и отличались от них отсутствием структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (состояние эутиреоза) при наличии признаков жирового гепатоза (по данным ультразвукового исследования).

В группу контроля (группа III) были включены 52 женщины. Они также были отобраны методом «подбора пар» из пациентов, обратившихся за консультативной помощью к гастроэнтерологу с неспецифическим абдоминальным болевым синдромом и явлениями диспепсии. По возрасту они соответствовали обследованным группам I и II, не имели ни структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз), ни признаков жирового гепатоза (по данным ультразвукового исследования).

Средний возраст женщин I группы составил $51,67 \pm 11,26$ лет (Me 52 года), II группы – $50,22 \pm 10,46$ лет (Me 49 лет) и III группы – $49,45 \pm 9,14$ лет (Me 50 лет), распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 2. Во всех трёх группах подавляющее большинство женщин имели сохранённую менструальную функцию (91,4%; 93,4% и 92,3% соответственно).

Таблица 2 – Распределение женщин I, II и III групп по возрасту

Возрастная характеристика	Группы пациенток		
	I (n=58)	II (n=60)	III (n=52)
Средний возраст, лет	51,67±11,26	50,22±10,46	49,45±9,14
Медиана возраста, лет	52	49	50
Примечание: n – численность групп			

Критерии включения в основную группу исследования (группа I): женский пол, наличие сформировавшегося в результате хирургического вмешательства (частичное или полное удаление щитовидной железы) гипотиреоза, требующего заместительной терапии левотироксином.

Критерии включения в группу сравнения (группа II): женский пол, отсутствие структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз), сонографические признаки жирового гепатоза.

Критерии включения в группу контроля (группа III): женский пол, отсутствие структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз) и сонографических признаков жирового гепатоза.

Критерии невключения в основную группу исследования (группа I): злокачественные новообразования щитовидной железы, послужившие показанием для тиреоидэктомии; другие формы гипотиреоза; тиреотоксикоз, вызванный передозированием левотироксина или функциональной гиперактивностью оставшейся после операции ткани щитовидной железы.

Критерии исключения из исследования (для всех групп пациентов): употребление пациентами 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 пациентов старше 70 лет; тяжёлая сопутствующая патология: хроническая сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная недостаточность высоких градаций, злокачественные новообразования любой локализации; сахарный диабет; положительные маркеры вирусных гепатитов В и С или указания в анамнезе на перенесённые ранее вирусные гепатиты В и С; приём лекарственных препаратов с известными гепатотоксичными эффектами

(статины, антибактериальные, антиаритмические, противосудорожные и иные средства, гормональные препараты, за исключением левотироксина и т.д.); диффузные заболевания печени другой этиологии (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, болезни накопления и др.).

Обязательным условием включения пациентов всех групп в исследование было подписание ими информированного согласия на участие в нем, одобренное локальным Этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета.

Всем пациентам измерены рост и масса тела, на основании которых, рассчитан индекс массы тела (индекс Кетле) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / (\text{рост (м)}^2).$$

При оценке обследованных женщин всех групп по показателю ИМТ (согласно классификации ВОЗ) с примерно равной частотой выявлялись нормальная масса тела (интервал ИМТ от 18,5 до 24,99 кг/м²), избыточная (интервал ИМТ 25-29,99 кг/м²); ожирение I степени (интервал ИМТ 30-34,99 кг/м²) и II степени (интервал ИМТ 35-39,99 кг/м²) встречались в единичных случаях.

Пациентов с морбидным (III степени) ожирением (ИМТ > 40 кг/м²) в нашем исследовании не было (рисунок 1).

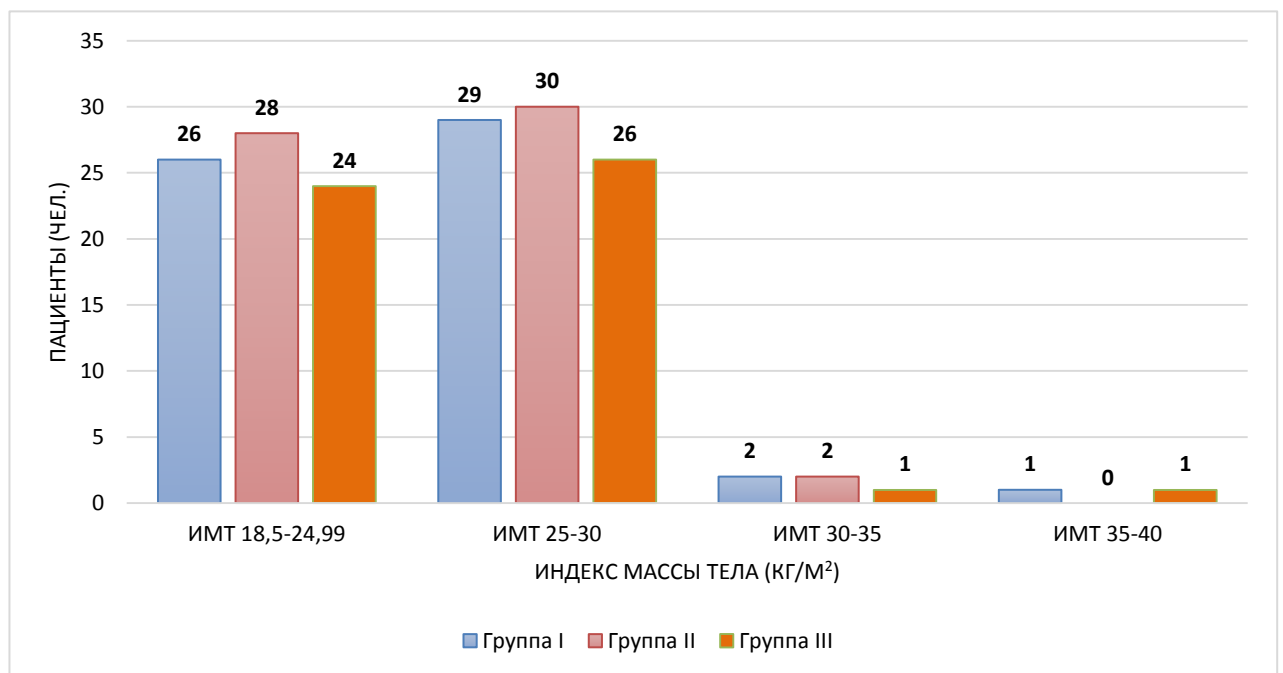


Рисунок 1 – Распределение пациентов I, II и III групп по ИМТ

С учётом малого числа пациентов с ожирением I и II степеней они были отнесены к группе обследованных с избыточной массой тела, поэтому для формирования подгрупп, мы использовали следующие градации: нормальной массе тела соответствовал диапазон ИМТ по Кетле от 18,5 до 24,99 кг/м²; условно избыточной массой тела считали ИМТ $\geq 25,0$ кг/м².

В соответствии с основными и дополнительным критериями были сформированы следующие группы и подгруппы (рисунок 2).

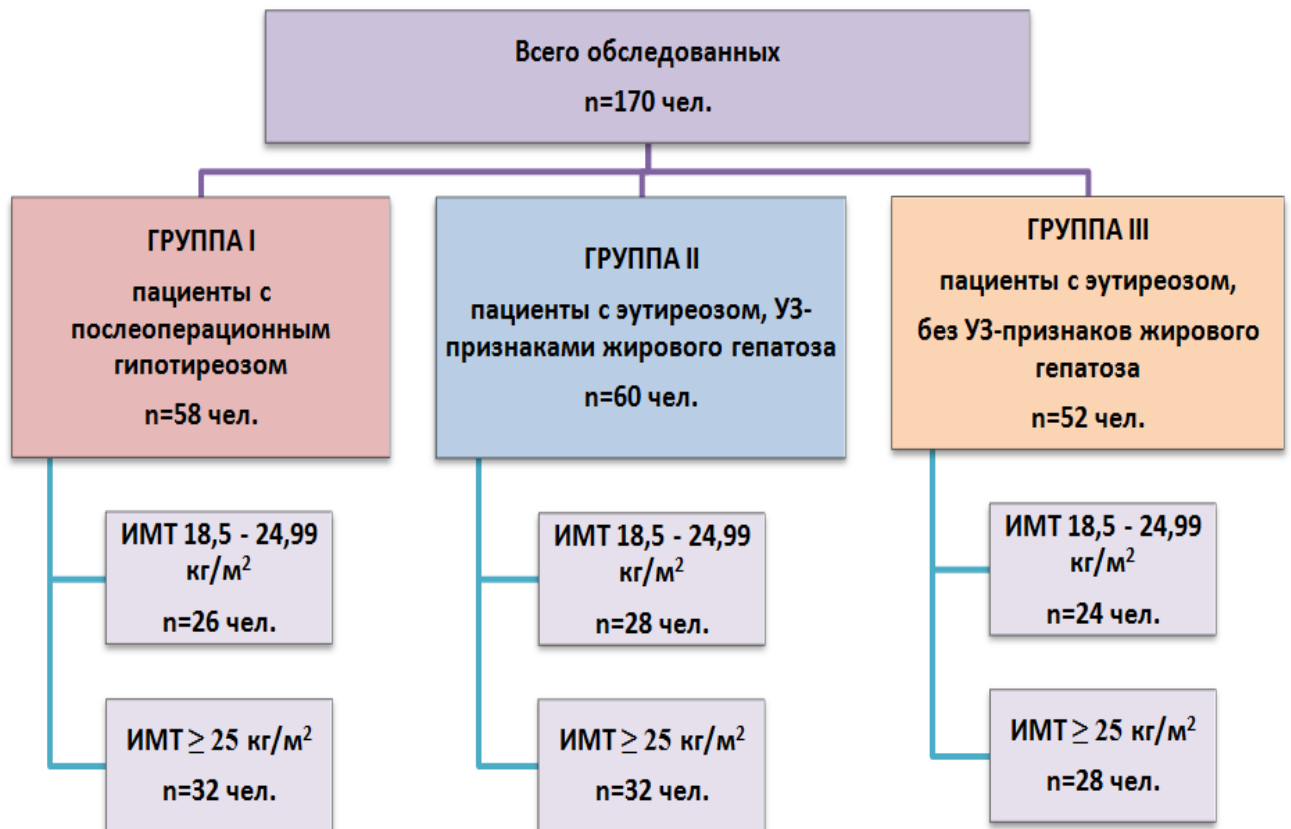


Рисунок – 2 Распределение пациентов по группам в соответствии с основными и дополнительным критериями

Анализируя поводы для обращения пациентов II и III групп к гастроэнтерологу, установлено, что ведущими жалобами выступали абдоминальный болевой синдром, явления желудочной и кишечной диспепсии (таблица 3).

Сопутствующие заболевания и состояния выявлялись на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, протоколов исследований и записей в медицинской документации. Полученные результаты во всех трёх группах пациентов свидетельствуют о различных сочетаниях протекающих заболеваний.

Таблица 3 – Частота встречаемости основных симптомов у пациентов II и III групп при обращении к гастроэнтерологу

Симптомы	Частота встречаемости симптомов					
	Группа II		Группа III		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Боли в эпигастрии	14	23,3	16	30,8	30	26,7
Боли по ходу толстого кишечника	13	21,7	7	13,5	20	17,8
Боли/тяжесть в правом подреберье	10	16,7	8	15,4	18	16,1
Изжога/отрыжка	10	16,6	14	26,9	24	21,4
Неприятный привкус во рту	2	3,3	1	1,9	3	2,7
Нарушение стула по типу диареи	4	6,7	3	5,8	7	6,3
Нарушение стула по типу запора	6	10,0	1	1,9	7	6,3
Консультация по результатам обследований	1	1,7	2	3,8	3	2,7
Всего	60	100	52	100	112	100

Статистические значимые различия получены только по встречаемости гипертонической болезни в группах I и III ($P = 0,029$), которая преобладала по частоте в группе I, что согласуется с представлениями о МС, сопряженном с большой частотой сердечно-сосудистых заболеваний у больных с НАЖБП (Махов В.М., 2012). По частоте встречаемости сопутствующих заболеваний в I и II группах статистически значимых различий получено не было, что исключает возможность влияния интеркуррентных заболеваний и состояний на изучаемые в рамках данного исследования явления (таблица 4).

Сбор лекарственного анамнеза всех пациентов проведён с целью исключения возможности влияния медикаментов на морфофункциональное состояние печени, что могло бы исказить результаты данного исследования.

В подавляющем большинстве случаев пациенты всех трёх групп не получали лекарственные препараты систематически, исключение составлял прием левотироксина в группе I. Среди наиболее широко использованных препаратов, принимаемых курсами или «по требованию» (в среднем 2-3 раза в месяц), были: гипотензивные препараты, преимущественно ингибиторы АПФ – 30 чел. (51,7%), 23 чел. (38,3%), 14 чел. (26,9%) в I, II, и III группах соответственно ($P_1 = 0,037$; $P_2 = 0,018$); кислотосупрессивные препараты (ингибиторы протонной помпы и антациды) и спазмолитические средства (таблица 5).

Таблица 4 – Распространённость сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов

Код МКБ – 10	Частота встречаемости сопутствующих заболеваний, (%)			P ₁	P ₂
	Группа I (n=58)	Группа II (n=60)	Группа III (n=52)		
Болезни пищеварительной системы:					
К 21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом	10,3	18,3	28,8	0,051	0,058
К 29.9 Гастродуоденит неуточнённый	29,3	35,0	32,7	0,247	0,422
К 26.7 Язва двенадцатиперстной кишки хроническая без кровотечения и прободения	3,4	6,7	3,8	0,416	0,941
К 81.1 Хронический холецистит	12,1	20,0	19,2	0,374	0,067
К 82.8 Другие уточнённые заболевания желчного пузыря	6,7	11,6	17,3	0,587	0,802
К 58 Синдром раздражённого кишечника	27,6	35,0	21,2	0,274	0,347
Болезни сердечно-сосудистой системы:					
I 11.9 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности	48,3	35,0	26,9	0,061	0,029
I 20.8 Другие формы стенокардии (стенокардия напряжения)	5,2	6,7	3,8	0,105	0,094
I 49.8 Другие уточнённые нарушения сердечного ритма (суправентрикулярная экстрасистолия)	12,07	13,3	5,77	0,349	0,146
I 83.9 Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления	13,8	16,7	11,54	0,719	0,944
Болезни мочеполовой системы, молочной железы:					
N 11.0 Необструктивный хронический пиелонефрит	5,2	11,7	7,7	0,258	0,627
N 20.0 Камни почки	1,7	3,3	0	0,852	–
D 25 Лейомиома матки	12,1	13,3	17,3	0,261	0,101
Болезни дыхательной системы:					
J 31.0 Хронический ринит	8,6	8,3	1,9	0,224	0,743
J 41.0 Простой хронический бронхит	6,9	0	1,9	–	0,295
J 44.8 Другая уточнённая хроническая обструктивная болезнь	3,4	3,3	3,8	0,305	0,427
Болезни опорно-двигательного аппарата:					
M 42.1 Остеохондроз позвоночника у взрослых	6,9	5,0	5,7	0,882	0,491
Примечание: P ₁ – статистическая значимость различий между группами I и II; P ₂ – между группами I и III; жирным шрифтом выделены статистически значимые (P<0,05) межгрупповые различия по t-критерию Стьюдента; n – численность групп					

Таблица 5 – Частота применения лекарственных препаратов обследованными пациентами

Фармакологическая группа	Частота применения, %			P1	P2
	Группа I (n=58)	Группа II (n=60)	Группа III (n=52)		
Ингибиторы АПФ	51,7	38,3	26,9	0,037	0,018
Бета-адреноблокаторы	8,6	11,7	3,8	0,491	0,079
Ингибиторы протонной помпы	18,9	35,0	38,5	0,579	0,346
Антациды	5,1	18,3	13,5	0,208	0,184
Гастропротекторы (препараты висмута, сукральфат)	6,9	15,0	13,5	0,097	0,113
Спазмолитики миотропные	12,1	21,6	26,9	0,371	0,294
Желчегонные средства и препараты желчи	3,4	10,0	15,4	0,822	0,641
Слабительные средства	24,1	11,7	19,2	0,370	0,403
Фитопрепараты (седативные, желудочные и кишечные сборы)	8,6	8,3	5,8	0,925	0,894
Одновременный приём 2-3 препаратов	3,4	6,6	5,8	0,745	0,372
Одновременный приём 4 и более препаратов	0	0	0	–	–

Примечание: P1 – статистическая значимость различий между группами I и II; P2 – между группами I и III; жирным шрифтом выделены статистически значимые ($P < 0,05$) межгрупповые различия по t-критерию Стьюдента; n – численность групп

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось как с целью оценки структурных изменений печени у женщин I группы, так и с целью отбора пациентов во II (женщины с сонографическими признаками жирового гепатоза) и III (женщины без сонографических признаков жирового гепатоза) группы.

У 50 из 58 пациенток (86,2%) с послеоперационным гипотиреозом (группа I) выявлены УЗ-признаки жирового гепатоза, при этом все пациентки (8 человек) без сонографических признаков стеатоза печени имели нормальную массу тела (средний ИМТ составил 22,04 кг/м²).

Во всех трёх группах в ходе ультразвукового исследования обнаружены различные сочетания патологических состояний печени и панкреатобилиарной зоны, таких как липоматоз поджелудочной железы, хронический некалькулёзный холецистит, билиарный сладж, а также кисты и гемангиомы печени (таблица 6).

Таблица 6 – Частота выявления структурных изменений печени и панкреатобилиарной зоны у обследованных пациентов

УЗ-признаки	Частота встречаемости, %			P ₁	P ₂
	Группа I (n=58)	Группа II (n=60)	Группа III (n=52)		
Стеатоз печени	86,2	100,0	0	0,358	–
Киста/кисты печени	5,2	11,6	5,8	0,204	0,319
Гемангиома/гемангиомы печени	3,4	8,3	7,7	0,581	0,497
Хронический холецистит	8,6	13,3	5,8	0,336	0,511
Билиарный сладж	5,2	10,0	13,5	0,973	0,746
Холестероз желчного пузыря	3,4	18,3	9,6	0,638	0,124
Аномалии формы желчного пузыря	12,1	23,3	19,2	0,437	0,235
Хронический панкреатит	3,4	6,7	5,7	0,619	0,468
Липоматоз поджелудочной железы	53,4	36,7	9,6	0,074	0,061

Примечание: P₁ – статистическая значимость различий между группами I и II; P₂ – между группами I и III (t-критерий Стьюдента); n – численность групп

2.2 Методы исследования пациентов

2.1.1 Методы сбора и анализа данных

С целью формирования основной группы исследования была проанализирована статистическая база данных амбулаторных карт больных, обратившихся в поликлинику ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России за 2014-2016 годы.

Для расчёта статистической мощности исследования и вычисления размера выборки применяли бесплатный пакет компьютерных программ WinPepi (version 11.65). Размер выборки для основной группы составил 58 человек.

Выборка группы сравнения (группа II) и контроля (группа III) осуществлялась посредством процедуры «подбора пар» из числа пациентов, обратившихся на приём к гастроэнтерологу в поликлинику ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России в период с 2014 по 2016 гг., удовлетворявших критериям включения/невключения в исследование конкретным пациентам основной группы. Соответственно размер выборки для II и III групп составил 60 и 52 пациентов.

Процедура обследования была стандартизирована для пациентов всех трёх групп: пациенты прошли обследование на базе поликлиники ФГБОУ ВО Твер-

ской ГМУ Минздрава России. Данные, полученные в ходе опроса, анализа медицинской документации, объективного осмотра и клинико-лабораторного обследования пациентов (биохимический анализ крови, определение ТТГ, Т₄_{св.}, УЗИ органов брюшной полости) заносились в индивидуальные формализованные карты.

Для анализа и интерпретации полученных результатов была создана электронная база данных. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics (version 22). Тип распределения признака анализируемой выборки определяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Использованы параметрические критерии – t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона, также применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, позволяющий сравнивать три и более выборок, для попарного сравнения групп использовался критерий Манна-Уитни.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (P) составил $<0,05$. Для оценки силы связи количественных показателей применён корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) при использовании статистической методики Бутстреп. Связь между признаками считалась высокой при $r \geq 0,7$, средней – при значениях r от 0,5 до 0,7, умеренной – от 0,3 до 0,49 и слабой – при $r \leq 0,29$.

На этапе планирования исследование прошло экспертизу Этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

2.2.2 Клиническое обследование пациентов

Клиническое обследование пациентов включало детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, общесоматический осмотр по органам и системам. Анамнестические данные, полученные в ходе расспроса пациентов, дополнялись сведениями, полученными из амбулаторных карт и имеющейся у обследованных медицинской документации.

Всем пациентам выполнено антропометрическое исследование, включавшее в себя измерение роста, веса, окружности талии, бёдер, шеи. На основании полу-

ченных антропометрических показателей были рассчитаны: индекс массы тела по Кетле; индекс талия/рост; индекс талия/бёдра; содержание жира в организме.

Индекс талия/рост рассчитывался по формуле: объем талии (см)/рост (см). Интерпретация изменений индекса представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Интерпретация изменений индекса талия/рост

Значение индекса	Клиническая характеристика
Менее 0,35	Патологическая худоба, дефицит веса
0,35-0,42	Выраженная худоба
0,42-0,46	Здоровое худощавое телосложение
0,46-0,49	Здоровое нормальное телосложение
0,49-0,54	Избыточный вес
0,54-0,58	Выраженный избыточный вес, ожирение
Более 0,58	Выраженное ожирение

Индекс талия/бёдра рассчитывался по формуле: обхват талии (см)/обхват бедер (см). Промежуточному типу жирораспределения у женщин соответствовали значения индекса от 0,8 до 0,85, гиноидному – менее 0,8, андроидному – свыше 0,85.

Содержание жира в организме рассчитывается по формуле: $\text{Жир} = 495 / (1,29579 - 0,35004 (\log (\text{Талии} + \text{Бёдра} - \text{Шея})) + 0,22100 (\log (\text{Рост}))) - 450$.

Интерпретация показателя представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Интерпретация показателя содержания жира в организме

Содержание жира, %	Характеристика
< 23	Низкое
23-34	Нормальное
34-40	Высокое
> 40	Очень высокое

2.2.3 Методы лабораторных и инструментальных исследований

Всем пациентам было выполнено комплексное лабораторное обследование на базе лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, включавшее определение сывороточных показателей крови с помощью стандартных наборов реактивов: холестерин общий, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), аполипопротеин А₁, апо-

липопротеин В, общий белок, альбумин, аланинаминотрансфераза (АлТ), аспаратаминотрансфераза (АсТ), билирубин общий, билирубин непрямой, билирубин прямой, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза (Гамма-ГТ), лактатдегидрогеназа, глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c), инсулин. Использованные в исследовании реактивы и референсные значения лабораторных показателей представлены в таблице 9.

Также всем обследованным выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства).

Таблица 9 – Реактивы, использованные в исследовании, референсные значения лабораторных показателей крови

Показатель (название реактива) и метод определения	Референсные значения
Холестерин общий ДиаС	допустимые – 5,2 ммоль/л пограничные – 5,2-6,2 ммоль/л повышенные – > 6,2 ммоль/л
Холестерин ЛПВП (HDL-C Immuno FS)	≥ 1,42 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	рекомендуемые значения ≤ 3,37 ммоль/л группа риска 3,38-4,13 ммоль/л повышенный уровень ≥ 4,14 ммоль/л
Холестерин ЛПОНП	0,26-1,04 ммоль/л
Триглицериды ДиаС	допустимые < 2,3 ммоль/л пограничные 2,3-4,5 ммоль/л повышенные > 4,5 ммоль/л
Аполипопротеин А ₁ FS	120-190 мг/дл
Аполипопротеин В FS	75-150 мг/дл
Общий белок ДиаС	66-88 г/л
Альбумин ДиаС	35,0-52,0 г/л
Аланинаминотрансфераза (АлТ)	5-35 Е/л
Аспаратаминотрансфераза (АсТ)	5-35 Е/л
Билирубин общий ДиаС	4-20,5 мкмоль/л
Билирубин прямой ДиаС	≤ 3,4 мкмоль/л
Щелочная фосфатаза ДиаС	< 258 Е/л
Гамма-глутамилтрансфераза ДиаС	< 32 Е/л
Лактатдегидрогеназа ДиаС	< 480 Е/л
Глюкоза (гексокиназный метод)	3,9-6,4 ммоль/л
Гликированный гемоглобин (Nycocard HbA1c)	≤ 6,4%
Инсулин (Insulin ELISA)	2-25 мкМЕ/мл

Ультразвуковое сканирование выполнялось по общепринятым методикам (Блок Б., 2016) на аппаратах: SonoScape SSI – 8000 и Sonoace × 8. Исследование проводилось для оценки структурных характеристик печени, желчного пузыря и желчевыводящих протоков, а также поджелудочной железы.

Для выявления жировой дистрофии использовали стандартные критерии (таблица 10).

Таблица 10 – Сонографические признаки жировой дистрофии печени

Критерий	Характеристика
Размеры печени	Нормальные/увеличенные
Край печени	Двояковыпуклый/тупоугольный
Поверхность печени	Выпуклая
Эхо-рисунок	Грубый/уплотнённый
Звукопроводимость	Снижена
Печёночные вены	Определяются отчётливо
Воротная вена	Не расширена

2.3 Методы выполнения эксперимента на лабораторных животных

2.3.1 Характеристика объектов экспериментального исследования

Эксперимент выполнен на 40 белых крысах-самках, исходная масса тела которых варьировала в пределах 140-160 г. Колебания исходной массы тела в каждом опыте не превышали 10 г. Выбор объекта исследования позволил использовать в опыте одновременно большое количество животных для получения достоверных результатов. Содержание животных и постановка эксперимента проведены в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 года и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 года, а также международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Крысы содержались в виварии в металлических клетках с выдвижным дном, не более 5 особей в каждом. Опыты проводились в осенне-зимний период. Все животные получали обычный рацион питания согласно установленным нормам. На выполнение экспериментальной части исследования получено разрешение локального Этического комитета Тверского государственного медицинского университета.

В соответствии с задачами эксперимента по выявлению морфологических изменений печени при послеоперационном гипотиреозе 40 животных были разделены на 4 группы (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение экспериментальных животных по группам и срокам наблюдения

№ группы	Группы животных	Сроки наблюдения	
		28 дней	56 дней
I	Исследовательская	15	15
II	Контрольная	5	5

2.3.2 Техника экспериментальной тиреоидэктомии

Животным, составившим I группу (исследовательская), была выполнена тотальная тиреоидэктомия. Техника операции заключалась в следующем. Под ингаляционной анестезией парами эфира после обработки операционного поля производился разрез кожи над яремной вырезкой грудины между внутренними краями грудино-ключично-сосцевидных мышц и разведение краев раны на держалках. Тупым способом разводились мышцы, обнажалась трахея, открывая доступ к щитовидной железе. Электрокоагулятором производилась коагуляция щитовидных артерий на протяжении 0,3-0,5 см, после чего иссекались обе доли щитовидной железы и перешеек с дополнительной обработкой ложа органа. Результатом проведенных манипуляций являлась тотальная тиреоидэктомия, обеспечивающая надежный первичный (послеоперационный) гипотиреоз без необходимости дальнейшего контроля гормонального статуса животного. После завершения вмешательства рана послойно ушивалась капроновыми нитями.

Животным, составившим II группу (контрольная), мобилизация щитовидной железы выполнялась по описанной выше методике, но без удаления органа.

Течение послеоперационного периода, как правило, не сопровождалось осложнениями, животные после прекращения действия анестезии были активны, воспалительных изменений на месте вмешательства не было.

Выведение животных из эксперимента осуществлялось на сроках 4 и 8 недель путем передозировки эфирного наркоза в соответствии с требованиями

Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 ЕЕС. Производился забор печени животных, а также осмотр области трахеи животных исследовательской группы в непосредственной топографической близости со щитовидной железой для исключения возможности регенерации ее ткани. На этих сроках эксперимента трахея имела нормальное строение, роста ткани щитовидной железы выявлено не было.

Сроки вывода животных из эксперимента были определены в ходе предварительных серий опытов с учётом времени появления характерных изменений в печени.

2.3.3 Микроскопические и гистохимические методы изучения ткани печени экспериментальных животных

Исследование микроструктурных изменений в печени проводилось у всех экспериментальных животных.

Забор материала производили после передозировки парами эфира, печень фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина индивидуально для каждого животного. Применялась стандартная методика проводки по спиртам возрастающей концентрации. Сроки проводки и фиксации материала определялись размерами органа. Далее полученный материал заливали в парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 5-7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизон.

Для гистохимического исследования печени использовали нативные срезы органа. Включения гликогена выявляли при окраске микропрепаратов кармином по Бесту, нейтральный жир – при окраске Суданом III.

Для объективной оценки активности НАЖБП в исследовании использована шкала активности НАЖБП (Ивашкин В.Т. и др., 2016) (NAFLD activity score, NAS), в которой морфологические признаки заболевания (стеатоз, лобулярное воспаление, баллонная дистрофия) оцениваются в баллах (таблица 12).

Таблица 12 – Шкала степени активности НАЖБП

NAS (сумма баллов)	Морфологические характеристики		
	Макровезикулярный стеатоз	Лобулярное воспаление	Баллонная дистрофия гепатоцитов
	Количество гепатоцитов с жировой дистрофией (баллы)	Оценка фокусов воспаления в поле зрения при увеличении $\times 20$ (баллы)	Количество гепатоцитов с баллонной дистрофией (баллы)
0	Менее 5% (0)	Нет (0)	Нет (0)
4	5 – 33% (1)	1 – 2 фокуса (1)	Несколько (2)
6	34 – 66% (2)	2 – 4 фокуса (2)	Большинство клеток (2)
8	Более 66% (3)	Более 4 фокусов (3)	Большинство клеток (2)

На основании результатов суммирования баллов по указанным признакам выставлялось заключение: менее 3 баллов – НАСГ отсутствует; 3-5 баллов – пограничное значение; свыше 5 баллов – НАСГ имеется.

Для оценки стадии фиброза использована шкала фиброза (таблица 13) при НАЖБП (Ивашкин В.Т. и др., 2016).

Таблица 13 – Шкала стадии фиброза при НАЖБП

Стадия фиброза	Морфологические критерии
0	Нет фиброза
1a	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне, для идентификации которого требуется трехцветное окрашивание
1b	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне, отчетливо видимый при окраске гематоксилином и эозином
1c	Только перипортальный/портальный фиброз
2	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне в сочетании с перипортальным фиброзом
3	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне в сочетании с перипортальным и мостовидным фиброзом
4	Цирроз

2.3.4 Ультраструктурный метод изучения гепатоцитов экспериментальных животных

Для изучения ультраструктурных изменений гепатоцитов у животных обеих групп производился забор материала в сроки, не превышающие 30 секунд после достижения передозировки парами эфира.

Образцы ткани печени размерами $0,5 \times 0,5$ мм из различных участков органа фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида с последующей дофиксаци-

ей осмиевым фиксатором. Исследуемый материал фиксировали в течение 1,5-2 часов при пониженной температуре, далее производилось последовательное обезвоживание в этиловых спиртах возрастающей крепости (50%, 70%, 96% и 100%). Обработанные таким методом образцы в течение 30 минут выдерживались в ацетоне при комнатной температуре. Затем материал погружали в смесь эпонов и ацетона в соотношении 2:1. Заливка производилась в эпон, в желатиновые капсулы, где в течение трёх суток проходила полимеризация. Контейнер с капсулами помещали в термостат при температуре + 37 °С (1-е сутки) и + 60 °С (2-е сутки). Ультратонкие срезы, приготовленные на ультратоме, наносились на медные и палладиевые сеточки, покрытые формваровой плёнкой. Контрастирование срезов проводилось раствором уранилацетата на 70° спирте. Ультратонкие срезы изучались с помощью электронных микроскопов УЭВМ-100К и LVEM 5.

Достаточный объем материалов клинической и экспериментальной частей исследования, спланированный дизайн исследования с позиций медицины, основанной на доказательствах, системный подход к выбору исследовательских методик, широко апробированных в клинической и экспериментальной практике, использование адекватных статистических методов анализа качественных и количественных параметров призваны обеспечить достоверность результатов проведенного исследования и возможность их однозначной интерпретации для суждения о закономерностях рассматриваемых явлений и процессов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты клинико-anamнестического обследования пациентов с послеоперационным гипотиреозом

По данным, полученным при расспросе пациентов и анализе медицинской документации, в структуре показаний к оперативному вмешательству на щитовидной железе были (рисунок 3): многоузловой коллоидный зоб – у 29 человек (49,0%), узловой коллоидный зоб – у 17 (29,3%), аденома щитовидной железы – у 12 (20,7%).

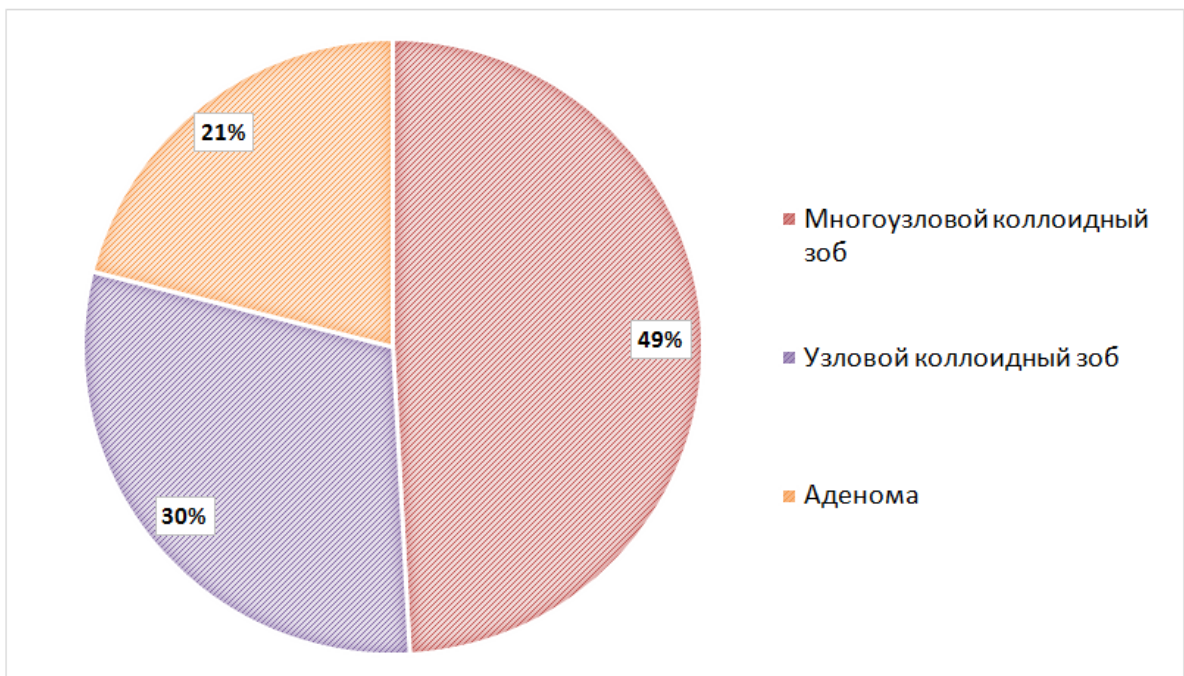


Рисунок 3 – Структура показаний к оперативному лечению на щитовидной железе

Ретроспективный анализ тиреоидного статуса обследованных больных (рисунок 4) обнаружил, что у подавляющего большинства пациентов узловые образования, послужившие показанием для оперативного вмешательства на щитовидной железе, протекали на фоне эутиреоза – в 41 случае (70,7%), тиреотоксикоза – в 13 (22,4%), существенно реже встречался субклинический гипотиреоз – в 4 наблюдениях (6,9%).

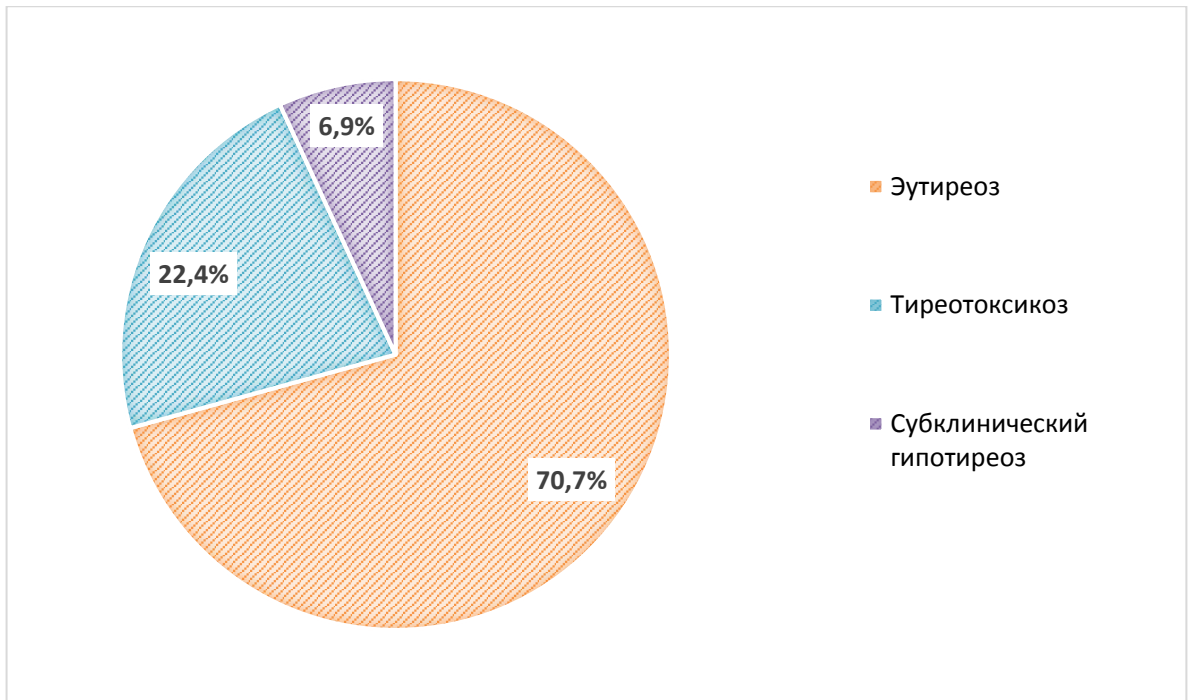


Рисунок 4 – Распределение пациентов с учетом исходного тиреоидного статуса, предшествующего операции

Оценка объёма выполненных операций (рисунок 5) на щитовидной железе выявила преобладание субтотальной резекции обеих ее долей (32 человека – 55,2%), реже проводились гемитиреоидэктомия (19 случаев – 32,7%) и тиреоидэктомия (7 случаев – 12,1%).

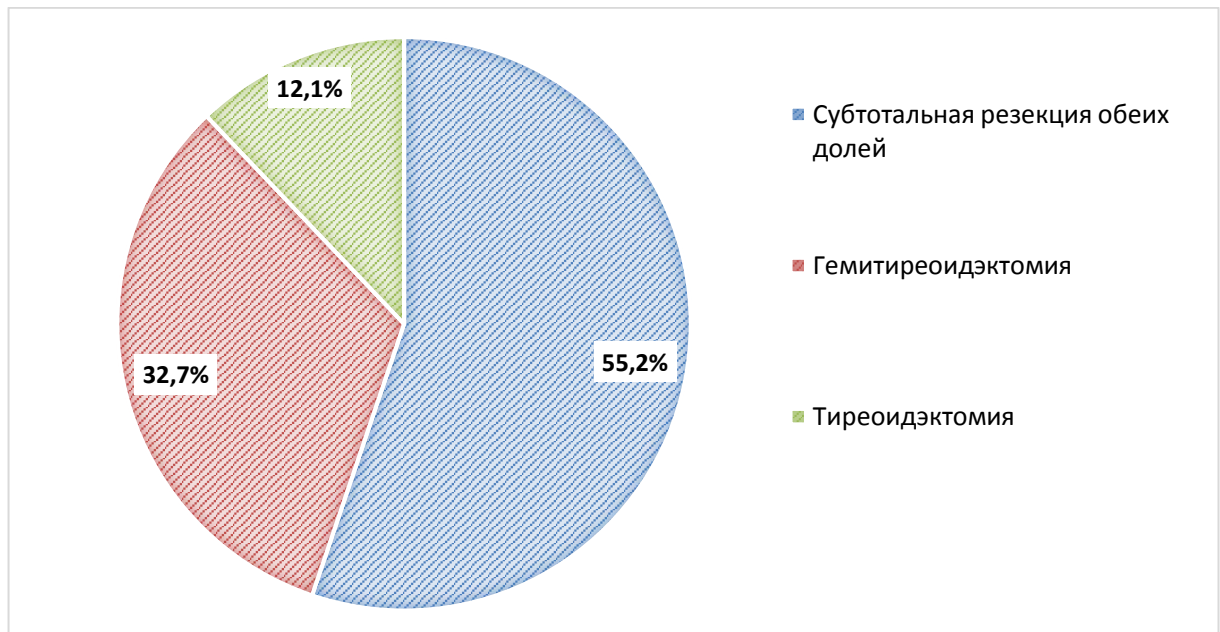


Рисунок 5 – Распределение пациентов по объёму оперативного вмешательства на щитовидной железе

При анализе давности проведенного оперативного вмешательства на щитовидной железе установлено (рисунок 6), что большая часть пациентов была прооперирована в течение последних 5 лет (38 человек – 65,5%), в сроки от 5 до 10 лет – 10 человек (17,2%), от 10 до 15 лет – 7 (12,1%) и от 15 до 20 лет – 3 (5,2%).

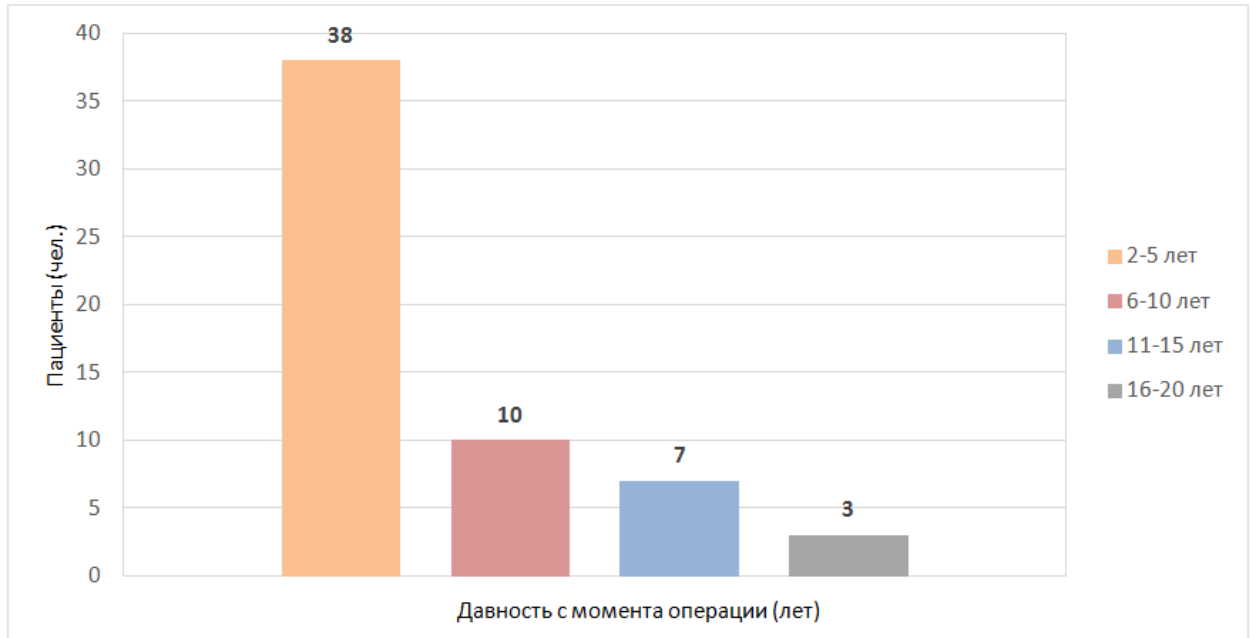


Рисунок 6 – Распределение пациентов по срокам оперативного вмешательства на щитовидной железе

Все пациенты основной группы получали заместительную терапию L-тироксином в дозе, индивидуально подобранной эндокринологом. Субъективных и объективных проявлений эндокринной патологии на момент обследования не выявлено. При этом тиреоидный статус, оцененный по уровням ТТГ и Т₄_{св.}, у 51 пациента (87,9%) на момент проведения исследования соответствовал эутиреозу, у 6 человек (10,4%) выявлен субклинический гипотиреоз, у 1 (1,7%) – явный гипотиреоз (таблица 14).

Таблица 14 – Средние значения ТТГ и Т₄ св. женщин с послеоперационным гипотиреозом

Показатель	Женщины группы I (n=26)
ТТГ, мЕд/л	2,61±0,85
Т ₄ св., пмоль/л	12,74±6,42

Уточнение причин гипотиреоза во всех 7 его случаях установило низкую приверженность к лечению у 5 пациентов (несоблюдение рекомендаций эндокри-

нолога по дозировке L-тироксина, самостоятельная отмена и нерегулярный приём препарата, отсутствие систематического контроля уровня тиреоидных гормонов и наблюдения эндокринолога). В 2-х случаях очевидной причины сохраняющегося гипотиреоза установлено не было: обе пациентки наблюдались у эндокринолога, им проводилась коррекция дозировки L-тироксина, однако стойкого эутиреоза достичь не удавалось.

3.2 Антропометрические характеристики обследованных лиц

Сравнительный анализ параметров, характеризующих особенности распределения и содержание подкожной жировой клетчатки, таких как отношение окружности талии к росту, отношение окружности талии к окружности бёдер и содержание жира в организме, во всех группах, демонстрирует ряд существенных отличий, определяемых величиной массы тела.

Для пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² (таблица 15) характерно дисгармоничное телосложение со значительным увеличением окружности талии по отношению к росту, высокое процентное содержание жира в организме, при этом в I и II группах у большего числа женщин тип жирораспределения соответствовал промежуточному, а в III группе – гиноидному. При этом у 4 женщин I группы выявлен андронидный тип жирораспределения, характеризующийся превалированием окружности талии над окружностью бедер.

Таблица 15 – Антропометрические характеристики обследованных с избыточной массой тела

Показатель	ИМТ ≥ 25 кг/м ²			P ₁	P ₂
	Группа I (n=26)	Группа II (n=28)	Группа III (n=24)		
Окружность талии/рост	0,55±0,08	0,54±0,06	0,54±0,11	0,172	0,229
Окружность талии/ окружность бёдер	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: P ₁ – статистическая значимость различий между группами I и II; P ₂ – между группами I и III; жирным шрифтом выделены статистически значимые (P<0,05) межгрупповые различия по t-критерию Стьюдента; n – численность групп					

Необходимо отметить, что андройдный и промежуточный типы распределения жира, в отличие от гиноидного, ассоциируются с повышенным риском метаболических расстройств.

Пациенты с ИМТ $\leq 24,99$ кг/м² (таблица 16) во всех трёх группах, значимо не различаясь между собой ($P > 0,05$), имели правильное соотношение окружности талии к росту, умеренное развитие подкожной жировой клетчатки, нормальное содержание жира и гиноидный тип его распределения.

Таблица 16 – Антропометрические характеристики обследованных с нормальной массой тела

Показатель	ИМТ $\leq 24,99$ кг/м ²			P ₁	P ₂
	Группа I (n=26)	Группа II (n=28)	Группа III (n=24)		
Окружность талии/рост	0,45±0,05	0,44±0,08	0,45±0,11	0,649	0,437
Окружность талии/ окружность бёдер	0,76±0,06	0,74±0,08	0,79±0,06	0,289	0,375
Содержание жира в организме, %	27,07±6,28	29,61±7,01	26,98±9,58	0,437	0,519

Примечание: P₁ – статистическая значимость различий между группами I и II; P₂ – между группами I и III (t-критерий Стьюдента); n – численность групп

3.3 Биохимические показатели анализа крови, характеризующие углеводный, липидный и белковый метаболизм

При оценке углеводного, липидного и белкового метаболизма у пациентов всех групп в зависимости от значений ИМТ получены значимые различия по ряду параметров (таблицы 17 и 18).

У пациентов с избыточной массой тела всех трёх групп показатели, характеризующие углеводный обмен (глюкоза крови, гликированный гемоглобин, инсулин), находились в пределах референсных значений и не имели статистически значимых различий. При этом указанные показатели в I и II группах были выше по сравнению с пациентами III группы ($P < 0,05$).

При расчёте индекса инсулинорезистентности HОМО-IR у пациентов I и II групп выявлено превышение порогового значения ($< 2,7$), что указывает на повышенную резистентность к инсулину в указанных группах.

Таблица 17 – Показатели углеводного, белкового и липидного метаболизма у пациентов с избыточной массой тела

Показатель	Пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м ²			P
	Группа I (n=32)	Группа II (n=32)	Группа III (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
АпоА ₁ , 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/АпоА ₁ , абс. ед.	0,85±0,24	0,79±0,11	0,67±0,18	0,013
Общий белок, г/л	73,82±4,42	67,51±3,89	81,65±6,37	0,701
Альбумин, г/л	44,9±2,79	41,95±3,42	49,82±3,08	0,092
Примечание: P – статистическая значимость различий между группами I, II и III; жирным шрифтом выделены статистически значимые (P<0,05) межгрупповые различия по критерию Краскела-Уоллиса; n – численность групп				

Таблица 18 – Показатели углеводного, белкового и липидного метаболизма у пациентов с нормальной массой тела

Показатель	Пациенты с ИМТ $\leq 24,99$ кг/м ²			P
	Группа I (n=26)	Группа II (n=28)	Группа III (n=24)	
Глюкоза венозная, ммоль/л	5,28±0,62	4,65±0,78	4,78±0,64	0,062
Гликированный гемоглобин, %	5,06±0,29	5,73±0,41	3,17±0,34	0,104
Инсулин, мкМЕ/мл	11,76±5,14	14,07±2,71	3,53±1,86	0,347
Индекс НОМО-IR, абс. ед.	2,77±1,22	2,91±0,82	0,75±0,14	0,087
Холестерин общий, ммоль/л	5,59±1,44	5,64±0,97	4,81±1,02	0,497
Триглицериды, ммоль/л	0,93±0,40	1,54±1,03	1,00±0,62	0,930
ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,21	1,39±0,40	1,42±0,26	0,041
ЛПНП, ммоль/л	3,83±1,36	4,09±1,11	3,31±1,54	0,246
ЛПОНП, ммоль/л	0,43±0,19	0,37±0,09	0,33±0,11	0,047
Коэффициент атерогенности, абс. ед.	3,09±1,25	4,32±1,85	2,72±0,66	0,492
АпоА ₁ , мг/дл	178,04±36,47	171,10±24,81	169,96±40,28	0,452
АпоВ, мг/дл	104,00±42,59	96,78±39,48	86,29±14,09	0,027
АпоВ/АпоА ₁ , абс. ед.	0,59±0,06	0,57±0,13	0,52±0,09	0,047
Общий белок, г/л	71,15±14,94	67,51±12,87	81,37±17,14	0,981
Альбумин, г/л	43,88±10,69	41,95±7,19	38,01±11,72	0,749
Примечание: P – статистическая значимость различий между группами I, II и III; жирным шрифтом выделены статистически значимые (P<0,05) межгрупповые различия по критерию Краскела-Уоллиса; n – численность групп				

В группе III НОМО-IR был в пределах нормы, абсолютные значения индекса соответственно: $3,86 \pm 2,46$; $2,92 \pm 1,03$; $1,88 \pm 0,82$ ($P=0,046$).

Наибольшие различия в группах пациентов с избыточной массой тела обнаружены при оценке липидного метаболизма. Статистически значимые различия были получены по следующим показателям: холестерин общий, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, АпоВ, индекс АпоВ/АпоА₁, коэффициент атерогенности.

В I и II группах выявлена гиперхолестеринемия, более выраженная у пациентов с первичным гипотиреозом ($6,27 \pm 1,14$ ммоль/л) в сравнении с пациентами с жировым гепатозом и без гипотиреоза ($5,22 \pm 0,94$ ммоль/л, $P < 0,05$), нормальный уровень сывороточного холестерина выявлен только в III группе ($4,96 \pm 1,04$ ммоль/л, $P < 0,05$). При анализе липидного профиля в группах пациентов обнаружена диспропорция в соотношении атерогенных и антиатерогенных фракций липопротеинов в I и II группах с существенным превалированием атерогенных фракций в I группе ($P < 0,05$). Значимое снижение антиатерогенной фракции ЛПВП было выявлено у пациентов I и II групп ($1,20 \pm 0,34$ ммоль/л и $1,31 \pm 0,29$ ммоль/л соответственно) в сравнении с III группой, для которой были характерны нормальные значения ЛПВП ($1,92 \pm 0,37$ ммоль/л, $P=0,046$).

Показатели атерогенных фракций липопротеинов – ЛПНП, ЛПОНП были существенно выше в I и II группах ($4,29 \pm 0,94$ ммоль/л; $4,16 \pm 0,91$ ммоль/л; $P < 0,05$ и $0,77 \pm 0,46$ ммоль/л; $0,64 \pm 0,27$ ммоль/л; $P < 0,05$ соответственно), при этом в III группе, указанные липидные параметры не превышали нормальных значений ($2,56 \pm 0,78$ ммоль/л и $0,39 \pm 0,19$ ммоль/л; $P > 0,05$).

Сходные тенденции выявлены при сравнении уровня аполипопротеина В в группах обследованных, наибольшие значения были у пациентов I и II групп, наименьший – III группы ($131,19 \pm 29,75$ мг/дл, $129,02 \pm 19,30$ мг/дл, $84,31 \pm 6,35$ мг/дл соответственно, $P=0,001$).

Значение индекса аполипопротеин В/аполипопротеин А₁ в I группе превышало нормальные значения ($>0,8$) и составило $0,85 \pm 0,24$, указывая на высокий риск атеросклероза у пациентов данной группы, во II и III группах апоВ/апоА₁ был ниже порогового значения – $0,79 \pm 0,11$ и $0,67 \pm 0,18$ соответственно ($P < 0,05$).

Аналогичные тенденции выявлены при оценке коэффициента атерогенности (КА). В соответствии с градациями данного индекса пациенты I группы имели высокий риск атеросклероза в отличие от таковых во II и III группах, КА составил соответственно $4,59 \pm 1,78$; $3,84 \pm 1,02$; $3,65 \pm 1,35$ ($P=0,026$).

Существенных различий в сравниваемых группах по показателям крови, характеризующим белковый обмен (общий белок, альбумин) отмечено не было.

В подгруппах пациентов с нормальной массой тела метаболические нарушения были менее выражены, чем у женщин с избыточной массой тела, однако при сравнительном анализе в группах наблюдения также получены значимые различия по ряду показателей липидного обмена (таблица 18).

Так, значимые различия ($P=0,041$) выявлены по уровню ЛПВП, который не достигал нормальных значений в I и II группах ($1,37 \pm 0,21$ ммоль/л и $1,39 \pm 0,40$ ммоль/л, $P>0,05$) в отличие от III группы ($1,42 \pm 0,26$ ммоль/л, $P>0,05$).

У пациентов с послеоперационным гипотиреозом и ИМТ $\leq 24,99$ кг/м² уровни ЛПОНП и аполипопротеина В были значимо выше в сравнении с II и III группами – $0,43 \pm 0,19$ ммоль/л; $0,37 \pm 0,09$ ммоль/л; $0,33 \pm 0,11$ ммоль/л ($P=0,047$) и $104,00 \pm 42,59$ мг/дл; $96,78 \pm 39,48$ мг/дл; $86,29 \pm 14,09$ мг/дл ($P=0,027$) соответственно. Индекс аполипопротеин В/аполипопротеин А₁ у пациентов с нормальной массой тела соответствовал норме, однако его значение было значимо выше в группе I в сравнении с группами II и III ($0,59 \pm 0,06$; $0,57 \pm 0,13$; $0,52 \pm 0,09$ ($P=0,047$)).

Значимых различий в исследуемых группах по показателям, характеризующим углеводный и белковый метаболизм, получено не было.

3.6 Функциональные печёночные пробы

Оценка биохимических показателей анализа крови, характеризующих функциональное состояние печени, у пациентов как с избыточной массой тела, так и с нормальной, не выявила их существенных отклонений от референсных значений (таблицы 19 и 20).

Таблица 19 – Показатели печеночных проб у пациентов с избыточной массой тела

Показатель	Пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м ²			P
	Группа I (n=32)	Группа II (n=32)	Группа III (n=28)	
Общий билирубин, мкмоль/л	9,96±3,78	14,09±6,94	13,26±6,24	0,457
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,75±0,68	5,61±1,25	5,80±1,19	0,736
Непрямой билирубин, мкмоль/л	8,20±3,42	9,65±3,68	12,63±3,86	0,288
АсТ, Е/л	21,39±5,35	22,94±7,62	17,07±4,83	0,053
АлТ, Е/л	20,37±7,21	19,43±8,65	17,96±5,02	0,021
Щелочная фосфатаза, Е/л	162,88±46,13	136,42±52,01	167,75±17,80	0,182
Лактатдегидрогеназа, Е/л	322,19±91,02	317,63±88,73	237,02±97,21	0,069
Гамма-ГТ, Е/л	31,12±18,99	32,33±8,62	23,01±2,39	0,062
Коэффициент де Ритиса, абс. ед.	1,11±0,28	1,18±0,13	0,96±0,15	0,041
Примечание: P – статистическая значимость различий между группами I, II и III; жирным шрифтом выделены статистически значимые (P<0,05) межгрупповые различия по критерию Краскела-Уоллиса; n – численность групп				

Таблица 20 – Показатели печеночных проб у пациентов с нормальной массой тела

Показатель	ИМТ $\leq 24,99$ кг/м ²			P
	Группа I (n=26)	Группа II (n=28)	Группа III (n=24)	
Общий билирубин, мкмоль/л	10,28±3,09	12,59±4,83	14,49±8,99	0,182
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,19±1,06	5,68±1,44	3,54±2,15	0,437
Непрямой билирубин, мкмоль/л	8,09±2,31	5,16±2,97	14,59±3,79	0,782
АсТ, Е/л	17,61±3,71	23,48±8,03	20,69±7,67	0,073
АлТ, Е/л	14,68±7,76	25,00±9,90	19,71±9,66	0,046
Щелочная фосфатаза, Е/л	166,16±41,94	123,22±28,89	172,14±34,23	0,513
Лактатдегидрогеназа, Е/л	279,59±101,86	381,97±97,59	253,27±115,92	0,372
Гамма-ГТ, Е/л	24,72±12,51	18,03±2,47	17,98±6,91	0,073
Коэффициент де Ритиса, абс. ед.	1,35±0,39	0,94±0,21	1,06±0,26	0,184
Примечание: P – статистическая значимость различий между группами I, II и III; жирным шрифтом выделены статистически значимые (P<0,05) межгрупповые различия по критерию Краскела-Уоллиса; n – численность групп				

Средние значения сывороточных аминотрансфераз – маркеров наличия и выраженности цитолитического синдрома – в подгруппах пациентов с избыточной массой тела оставались в пределах нормальных значений, однако в группе I данные показатели были значимо выше по сравнению с II и III группами (АсТ соответственно $21,39 \pm 5,35$ Е/л, $22,94 \pm 7,62$ Е/л и $17,07 \pm 4,83$ Е/л; $P=0,053$; АлТ соответственно $20,37 \pm 7,21$ Е/л, $19,43 \pm 8,65$ Е/л и $17,96 \pm 5,02$ Е/л; $P=0,021$).

У пациентов с нормальной массой тела значимые различия обнаружены лишь по показателю АлТ с минимальным его значением у пациентов I группы (соответственно $14,68 \pm 7,76$ Е/л; $25,00 \pm 9,90$ Е/л; $19,71 \pm 9,66$ Е/л; $P=0,046$).

При расчёте коэффициента де Ритиса (АсТ/АлТ) значимые различия были выявлены только в подгруппах пациентов с избыточной массой тела ($1,11 \pm 0,28$; $1,18 \pm 0,13$; $0,96 \pm 0,15$; $P=0,041$).

3.5 Корреляционные связи метаболических показателей и функциональных печёночных проб

С целью установления взаимосвязи между выявленными у пациентов с первичным гипотиреозом нарушениями углеводного и липидного метаболизма и функциональными параметрами печени выполнен парный корреляционный анализ с помощью критерия Пирсона. Для повышения достоверности сравниваемых групп использована статистическая методика Бутстреп.

Анализ парных корреляций выявил прямые и обратные связи средней и слабой силы преимущественно между липидными индексами (коэффициент атерогенности, коэффициент АпоВ/АпоА₁) и уровнями сывороточных аминотрансфераз, коэффициентом де Ритиса, а также индексом НОМО-IR, характеризующим инсулинорезистентность (таблица 21). Средней силы парная корреляционная связь выявлена между следующими показателями: индекс АпоВ/Апо₁ и коэффициент де Ритиса (r Пирсона = $-0,579$; $P=0,002$); индекс АпоВ/АпоА₁ и уровень сывороточной АлТ (r Пирсона = $0,611$; $P=0,001$); АпоВ и коэффициент де Ритиса (r Пирсона = $-0,509$; $P=0,008$); коэффициент атерогенности и индекс инсулинорезистентности НОМО-IR (r Пирсона = $0,578$; $P=0,001$).

Таблица 21 – Корреляционные связи метаболических показателей и функциональных печёночных проб у пациентов с первичным (послеоперационным) гипотиреозом

Показатели	Сила корреляционной связи	Показатели										
		КА	АпоВ/ АпоА ₁	КдР	НОМА	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	АпоА ₁	АпоВ	АлТ	АсТ
КА	r Пирсона		0,884	-0,499	0,578	-0,714	0,493	0,734	-0,349	0,744	0,407	0,194
	P		0,000	0,003	0,001	0,000	0,003	0,000	0,081	0,000	0,017	0,271
АпоВ/ АпоА ₁	r Пирсона	0,884		-0,579	0,058	-0,444	0,602	0,669	-0,420	0,871	0,611	0,353
	P	0,000		0,002	0,793	0,023	0,001	0,000	0,033	0,000	0,001	0,077
КдР	r Пирсона	-0,499	-0,579		-0,250	0,328	-0,332	-0,364	0,230	0,509	0,750	-0,320
	P	0,003	0,002		0,191	0,054	0,051	0,034	0,259	0,008	0,000	0,057
НОМА- IR	r Пирсона	0,578	0,058	-0,250		-0,484	0,144	0,313	-0,288	-0,054	0,354	0,294
	P	0,001	0,793	0,191		0,008	0,456	0,099	0,182	0,808	0,060	0,122
ЛПВП	r Пирсона	-0,714	-0,444	0,328	-0,484		0,139	-0,503	0,714	-0,067	-0,217	-0,020
	P	0,000	0,023	0,054	0,008		0,427	0,002	0,000	0,744	0,211	0,907
ЛПНП	r Пирсона	0,493	0,602	-0,332	0,144	0,139		0,205	0,208	0,819	0,298	0,278
	P	0,003	0,001	0,051	0,456	0,427		0,245	0,309	0,000	0,082	0,105
ЛПОНП	r Пирсона	0,734	0,669	-0,364	0,313	-0,503	0,205		-0,269	0,550	0,377	0,223
	P	0,000	0,000	0,034	0,099	0,002	0,245		0,185	0,004	0,028	0,206
АпоА ₁	r Пирсона	-0,349	-0,420	0,230	-0,288	0,714	0,208	-0,269		0,041	-0,383	-0,294
	P	0,081	0,033	0,259	0,182	0,000	0,309	0,185		0,842	0,053	0,144
АпоВ	r Пирсона	0,744	0,871	-0,509	-0,054	-0,067	0,819	0,550	0,041		0,465	0,254
	P	0,000	0,000	0,008	0,808	0,744	0,000	0,004	0,842		0,017	0,210
АлТ	r Пирсона	0,407	0,611	-0,750	0,354	-0,217	0,298	0,377	-0,383	0,465		0,800
	P	0,017	0,001	0,000	0,060	0,211	0,082	0,028	0,053	0,017		0,000
АсТ	r Пирсона	0,194	0,353	-0,320	0,294	-0,020	0,278	0,223	-0,294	0,254	0,800	
	P	0,271	0,077	0,057	0,122	0,907	0,105	0,206	0,144	0,210	0,000	

Примечание: r Пирсона – сила корреляционной связи; P – уровень значимости связи (по критерию корреляции Пирсона); жирным шрифтом выделены статистически значимые (P<0,05) межгрупповые различия по критерию Пирсона

Корреляционная связь слабой силы установлена между следующими показателями: уровень ЛПОНП и коэффициент де Ритиса (r Пирсона = -0,364; $P=0,034$); АпоВ и уровень сывороточной АлТ (r Пирсона = 0,465; $P=0,017$); уровень ЛПОНП и АлТ (r Пирсона = 0,377; $P=0,028$).

Также установлена обратная слабая корреляционная зависимость между антиатерогенной фракцией липопротеидов ЛПВП и индексом инсулинорезистентности НОМО-IR (r Пирсона = -0,484; $P=0,008$).

Анализ парных корреляций в группе II продемонстрировал наличие слабой силы связей между показателями метаболизма и функциональными печёночными пробами (таблица 22).

Корреляционная связь средней силы выявлена лишь в паре триглицериды – индекс инсулинорезистентности НОМО-IR (r Пирсона = 0,571; $P=0,094$), взаимоотношение указанных параметров можно рассматривать в рамках возможной тенденции.

Слабая сила корреляционной связи обнаружена между следующими показателями: коэффициент атерогенности и коэффициент де Ритиса (r Пирсона = -0,452; $P=0,005$); индекс АпоВ/АпоА₁ и уровень сывороточной АлТ (r Пирсона = -0,442; $P=0,012$); АпоВ и коэффициент де Ритиса (r Пирсона = 0,498; $P=0,014$).

При этом в группе II обнаружена взаимосвязь триглицеридов и уровня сывороточной АлТ (r Пирсона = 0,426; $P=0,0021$).

Использование метода корреляционного анализа обнаружило отсутствие значимых связей между параметрами метаболизма и функциональными показателями печени в группе III.

Таким образом, полученные данные демонстрируют у пациентов с послеоперационным гипотиреозом наличие прямых корреляционных связей в парах: атерогенные липопротеиды – показатели цитолитического синдрома; атерогенные липопротеиды – показатель инсулинорезистентности. Обратная корреляционная зависимость имеет место в парах: антиатерогенные липопротеиды – показатели цитолитического синдрома; антиатерогенные липопротеиды – показатели инсулинорезистентности.

Таблица 22 – Корреляционные связи метаболических показателей и функциональных печёночных проб у пациентов группы II

Показатели	Сила корреляционной связи	Показатели											
		КА	АпоВ/ АпоА ₁	КдР	НОМА	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	ТГ	АпоА ₁	АпоВ	АлТ	АсТ
КА	r Пирсона		0,901	-0,452	0,201	-0,767	0,518	0,726	0,305	-0,414	0,820	0,139	0,804
	P		0,000	0,005	0,028	0,000	0,002	0,000	0,311	0,063	0,000	0,005	0,461
АпоВ/ АпоА ₁	r Пирсона	0,901		-0,284	0,172	-0,508	0,687	0,701	0,573	-0,725	0,809	0,442	0,764
	P	0,000		0,012	0,087	0,004	0,002	0,001	0,249	0,009	0,000	0,012	0,187
КдР	r Пирсона	-0,452	-0,284		-4,250	0,211	-0,182	-0,181	0,146	0,117	0,498	0,783	-0,362
	P	0,005	0,012		0,098	0,143	0,049	0,068	0,349	1,593	0,014	0,000	0,061
НОМА	r Пирсона	0,201	0,172	-4,250		-0,207	1,813	0,284	0,571	-0,107	-0,096	0,366	0,119
	P	0,028	0,087	0,098		0,011	2,663	0,142	0,094	0,161	0,720	0,091	0,271
ЛПВП	r Пирсона	-0,767	-0,508	0,211	-0,207		0,155	-0,517	0,146	0,709	-0,191	-0,461	-0,246
	P	0,000	0,004	0,143	0,011		0,619	0,001	0,505	0,000	0,702	0,119	0,813
ЛПНП	r Пирсона	0,518	0,687	-0,182	1,813	0,155		0,244	0,117	0,217	0,806	0,108	0,255
	P	0,002	0,002	0,049	2,663	0,619		0,182	0,263	0,299	0,000	0,117	0,246
ЛПОНП	r Пирсона	0,726	0,701	-0,181	0,284	-0,517	0,244		0,285	-0,109	0,482	0,144	0,203
	P	0,000	0,001	0,068	0,142	0,001	0,182		0,117	0,196	0,012	0,051	0,461
ТГ	r Пирсона	0,305	0,573	0,146	0,571	0,146	0,117	0,285		0,228	0,152	0,336	0,426
	P	0,311	0,249	0,349	0,094	0,505	0,263	0,117		0,406	0,349	0,581	0,021
АпоА ₁	r Пирсона	-0,414	-0,725	0,117	-0,107	0,709	0,217	-0,109	0,228		0,155	-0,156	-0,369
	P	0,063	0,009	1,593	0,161	0,000	0,299	0,196	0,406		0,896	0,109	0,824
АпоВ	r Пирсона	0,820	0,809	0,498	-0,096	-0,191	0,806	0,482	0,152	0,155		0,246	0,099
	P	0,000	0,000	0,014	0,720	0,702	0,000	0,012	0,349	0,896		0,022	0,513
АлТ	r Пирсона	0,139	0,442	0,783	0,366	-0,461	0,108	0,144	0,336	-0,156	0,246		0,441
	P	0,005	0,012	0,000	0,091	0,119	0,117	0,051	0,581	0,109	0,022		0,000
АсТ	r Пирсона	0,804	0,764	-0,362	0,119	-0,246	0,255	0,203	0,426	-0,369	0,099	0,441	
	P	0,461	0,187	0,061	0,271	0,813	0,246	0,461	0,021	0,824	0,513	0,000	

Примечание: r Пирсона – сила корреляционной связи; P – уровень значимости связи (по критерию корреляции Пирсона); жирным шрифтом выделены статистически значимые (P < 0,05) межгрупповые различия по критерию Пирсона

3.6 Оценка показателей углеводного и липидного метаболизма и функциональных печёночных проб в зависимости от сроков после оперативного вмешательства на щитовидной железе

Обнаруженные в ходе корреляционного анализа закономерности, касающиеся взаимосвязи параметров, характеризующих углеводный и липидный метаболизм, с функциональными печёночными пробами у женщин с первичным гипотиреозом нуждаются в детализации в аспекте возможного влияния на них сроков после оперативного вмешательства.

Поскольку подавляющее большинство женщин I группы перенесли операцию в сроки от 2 до 5 лет (38 человек – 65,5%), а общее число пациентов, прооперированных свыше 5 лет назад, составило 20 человек (34,5%), при анализе данных мы ограничились указанными двумя градациями, исходя из отсутствия значимых клинических различий, ассоциированных с увеличением продолжительности отдаленного послеоперационного периода.

Соответственно, проводилось сравнение биохимических показателей крови пациентов, перенесших хирургическое вмешательство в срок от 2 до 5 лет, и пациентов с давностью оперативного вмешательства свыше 5 лет с использованием t-критерия Стьюдента и статистической методики Бутстреп.

Сравнительный анализ (таблица 23) показал, что значимые различия касались только связи показателя ЛПНП ($P=0,024$) и аполипопротеида В ($P=0,034$).

Установлено, что с увеличением давности послеоперационного периода не произошло изменений показателей функциональных печёночных проб, что свидетельствует об отсутствии влияния указанного фактора на функциональное состояние печени, а также на взаимосвязи параметров углеводного и липидного метаболизма с печёночными функциональными пробами.

Таблица 23 – Характеристика метаболических параметров и функциональных характеристик печени в зависимости от сроков после оперативного вмешательства у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом

Показатель	Давность оперативного вмешательства		P
	2-5 лет (n=38)	>5 лет (n=20)	
Индекс НОМО-IR, абс. ед.	2,65±1,16	3,44±2,67	0,559
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,28	1,26±0,36	0,134
ЛПНП, ммоль/л	3,47±0,95	4,44±1,19	0,024
ЛПОНП, ммоль/л	0,49±0,42	0,75±0,50	0,907
Коэффициент атерогенности, абс. ед.	3,23±1,29	4,67±2,32	0,490
АпоВ, мг/дл	96,73±29,07	142,74±42,11	0,034
АпоВ/АпоА1, абс. ед.	0,61±0,21	0,91±0,35	0,112
АсТ, Е/л	17,1±2,61	21,66±6,33	0,140
АлТ, Е/л	13,62±4,62	22,77±10,19	0,065
Коэффициент де Ритиса, абс. ед.	1,36±,384	1,05±0,33	0,227
Примечание: P – статистическая значимость различий между группами; жирным шрифтом выделены статистически значимые (P<0,05) межгрупповые различия по t-критерию Стьюдента; n – численность групп			

3.7. Оценка показателей углеводного и липидного метаболизма и функциональных печёночных проб в зависимости от типа распределения жира у пациентов I группы

Другим возможным фактором, оказывающим влияние на функциональное состояние печени и показатели метаболизма, может выступать тип распределения жира у женщин I группы.

Сравнивая пациентов группы I по индексу соотношения окружность талии/окружность бёдер (ОТ/ОБ), мы выделили 2 группы: с соотношением ОТ/ОБ <0,8, что типично для гиноидного типа распределения жира (n=33 чел.); с соотношением ОТ/ОБ ≥0,8, свойственным промежуточному и андроидному типам распределения жира (n=25 чел.). В связи с малым числом пациентов с андроидным типом распределения жира (4 человека), они были включены в группу пациентов с соотношением ОТ/ОБ ≥0,8.

Анализ полученных результатов (таблица 24) демонстрирует наличие значимой связи типа жирораспределения с параметрами липидного метаболизма по следующим показателям: коэффициент атерогенности (P=0,026); аполипопротеид

В ($P=0,028$); индекс соотношения аполипопротеидов АпоВ/АпоА₁ ($P=0,018$). Полученные результаты согласуются с данными литературы о повышенном риске атеросклероза у пациентов с промежуточным и андронидным типом распределения жира по сравнению с гиноидным (Лубяко Е.А., 2014; Маковеева О.В. и др., 2014; Фендрикова А.В. и др., 2016).

Таблица 24 – Характеристика метаболических параметров и функциональных характеристик печени в зависимости от типа распределения жировой ткани у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом

Показатель	Индекс соотношения окружность талии/окружность бёдер		P
	<0,8 (n=33)	≥0,8 (n=25)	
Индекс НОМО-IR, абс. ед.	1,91±0,82	3,54±2,17	0,227
ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,26	1,04±0,29	0,283
ЛПНП, ммоль/л	3,42±0,73	4,34±1,46	0,118
ЛПОНП, ммоль/л	0,37±0,14	0,93±0,62	0,178
Коэффициент атерогенности, абс. ед.	2,79±0,81	5,44±2,09	0,026
АпоВ, мг/дл	97,17±24,32	151,49±42,15	0,028
АпоВ/АпоА ₁ , абс. ед.	0,57±0,19	1,02±0,30	0,018
АсТ, Е/л	17,13±3,58	20,02±3,47	0,204
АлТ, Е/л	13,66±4,58	20,52±7,43	0,118
Коэффициент де Ритиса, абс. ед.	1,32±0,28	1,07±0,37	0,465

Примечание: P – статистическая значимость различий между группами; жирным шрифтом выделены статистически значимые ($P<0,05$) межгрупповые различия по t-критерию Стьюдента; n – численность групп

В то же время значимых различий в показателях печёночных функциональных проб в группах в зависимости от типа жировотложения не отмечено, что свидетельствует об отсутствии влияния указанного фактора на функциональное состояние печени, а также на взаимосвязи параметров углеводного и липидного метаболизма с печёночными функциональными пробами.

Заключение по главе 3

В обследованной когорте пациентов в подавляющем большинстве случаев показанием к операции на щитовидной железе был эутиреоидный многоузловой коллоидный зоб. Поэтому операцией выбора служила субтотальная резекция обе-

их долей щитовидной железы, требовавшая в последующем применения заместительной терапии L-тироксина. В большинстве случаев она обеспечивала эутиреоз (у 87,9% пациентов), реже (у 12,1% больных) нормальные значения тиреоидных гормонов достичь не удалось. Ведущей причиной отсутствия стойкого эутиреоза являлась, в первую очередь, низкая приверженность пациентов к лечению и соблюдению рекомендаций эндокринолога.

При сопоставлении антропометрических показателей пациентов исследовательской группы с группами сравнения и контроля обнаружены отличительные особенности по индексу массы тела и типу распределения жировой ткани у женщин с послеоперационным гипотиреозом. При избыточной массе тела у них имеет место промежуточный или андронидный тип распределения жира, в то время как в группах сравнения и контроля – преимущественно гиноидный, реже промежуточный тип жирораспределения. Выявленная у них закономерность по указанным антропометрическим параметрам свидетельствует о неблагоприятном с точки зрения риска развития метаболических расстройств сочетании факторов у женщин с первичным гипотиреозом.

Также у пациенток с послеоперационным гипотиреозом обнаружены характерные метаболические нарушения, касающиеся углеводного и липидного метаболизма, более выраженные в подгруппе обследованных с избыточной массой тела, у которых инсулинорезистентность (ключевой патогенетический фактор метаболического синдрома) чётко коррелировала с атерогенной дислипидемией. Однако необходимо отметить, что фактор избыточной массы тела не может служить единственным, в полной мере объясняющим установленные метаболические нарушения у пациентов с гипотиреозом, поскольку в подгруппе пациентов исследовательской группы с нормальной массой тела обнаружены тенденции к формированию атерогенной дислипидемии. Также только для пациентов с гипотиреозом было характерно наличие стойких корреляционных связей между показателями метаболизма и функциональными печёночными пробами.

Обнаруженная зависимость ряда липидных параметров (ЛПНП и АпоВ) от сроков после операции на щитовидной железе с большей степенью вероятности

ассоциируется с возрастом обследованных и поэтому не может рассматриваться в качестве существенного фактора, обуславливающего метаболические изменения у пациентов с послеоперационным гипотиреозом.

Значение такого фактора развития метаболических расстройств как тип распределения жира в организме не вызывает сомнений, однако его действие, как показывают полученные данные, ограничивается влиянием на липидные и углеводные показатели крови без существенного воздействия на функциональные печёночные пробы.

Таким образом, типичные для пациентов с послеоперационным гипотиреозом антропометрические и метаболические характеристики, сопряжённые с функциональными печёночными пробами, позволяют рассматривать гиподисфункцию щитовидной железы как существенный самостоятельный фактор, приводящий к структурным и функциональным нарушениям печени.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Динамика массы тела и поведенческих реакций лабораторных животных в зависимости от сроков после оперативного вмешательства

При анализе массы тела крыс после тиреоидэктомии установлено, что в первые трое суток после оперативного вмешательства у животных обеих групп наблюдалось снижение массы тела, более выраженное в исследовательской группе. В среднем масса тела животных исследовательской группы снизилась на 10-15% от исходной, в контрольной группе – на 5-7%. В указанные сроки все животные демонстрировали низкую двигательную активность.

К 5-7-м суткам после тиреоидэктомии наблюдалась стабилизация массы тела большинства животных обеих групп и восстановление типичной двигательной активности.

К концу 2-й недели после оперативного вмешательства масса тела животных исследовательской группы возросла на 23%, контрольной группы – на 29% от исходной. Уже к 4-й неделе эксперимента показатели массы животных с удалённой щитовидной железой были выше в сравнении с животными контрольной группы. К 8-й неделе темпы нарастания массы тела животных исследовательской группы практически сравнялись с контрольной группой.

Динамика изменения массы тела экспериментальных животных представлена на рисунке 7.

Существенных изменений поведенческих реакций животных обеих групп в указанные сроки отмечено не было, при этом в исследовательской группе, начиная с 3-й недели эксперимента, выявлялись изменения внешнего вида животных в виде различных изменений шерсти (поредение, неравномерность волосяного покрова, изменение окраски), развития кератита и конъюнктивита.

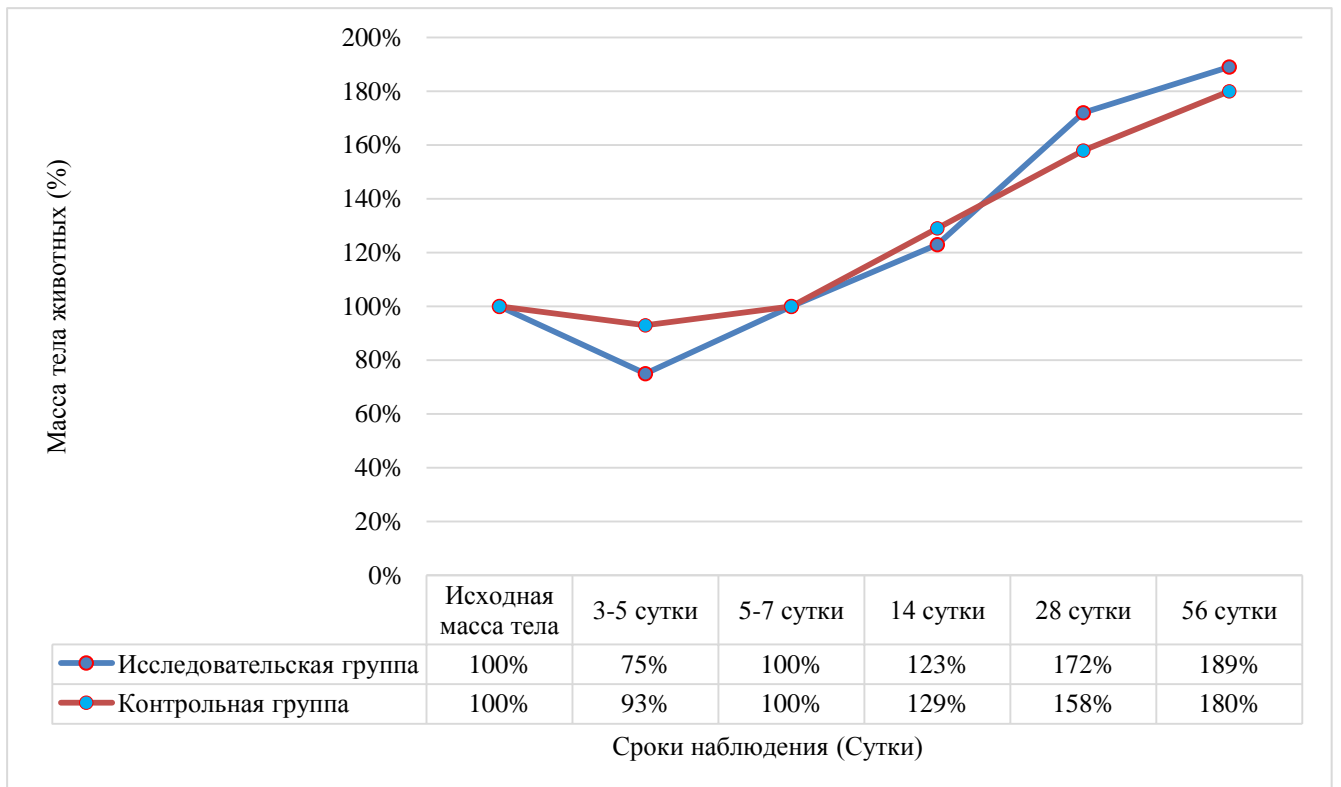


Рисунок 7 – Динамика изменения массы тела экспериментальных животных исследовательской и контрольной групп

4.2 Макроскопическая характеристика печени животных контрольной и исследовательской групп в срок 4 и 8 недель эксперимента

Макроскопических изменений печени контрольной группы животных в сроки 4 и 8 недель эксперимента выявлено не было: размеры органа не увеличены, поверхность печени гладкая, однородной темно-красной окраски, чётко определялись правая и левая доли. Ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная.

В исследовательской группе животных к концу 4 недели после тиреоидэктомии макроскопических изменений печени также выявлено не было.

К 56-м суткам наблюдения (8 недель эксперимента) печень большинства крыс приобрела характерные для диффузной формы жировой дистрофии изменения: орган был умеренно увеличен в размерах за счёт обеих долей, ткань печени имела желтоватый цвет и дряблую консистенцию. При разрезе на лезвии ножа оставался жировой налет.

4.3 Морфологическая характеристика печени животных контрольной группы

Анализ результатов экспериментального исследования показал, что в контрольной группе животных вне зависимости от сроков наблюдения (4-8 недель) после экспериментального вмешательства отмечалась морфологическая картина, типичная для неизменённой печени (Бивалькевич Н.В. и др., 2016).

Орган был представлен дольками, не имеющими четких границ, разделенными тонкими прослойками рыхлой соединительной ткани. Междольковая соединительная ткань печени крысы развита слабо, об очертаниях долек можно было судить по расположению центральной вены и портальных трактов. Паренхима долек образована многочисленными радиально расположенными вокруг центральной вены печеночными балками, представляющими собой пластинчатые образования толщиной в одну клетку.

Портальные тракты представлены триадами – артериола, венула и желчные протоки. Артериолы имели хорошо выраженную интиму, внутреннюю эластическую мембрану и несколько слоев гладкомышечных клеток в среднем слое стенки. Просвет вен широкий, ограничен одним слоем эндотелиальных клеток, стенка их лишена гладкомышечных клеток, в просвете вен видны форменные элементы крови. Междольковые желчные протоки располагались в центре портальных трактов, стенка выстлана кубовидными эпителиальными клетками. Ядра этих клеток мелкие, округлые, цитоплазма развита слабо. Строма портальных трактов содержала единичные макрофаги, гистиоциты и лимфоциты. Синусоидальные капилляры внутри долек представляли собой очень мелкие сосуды, стенки их были выстланы эндотелием. Признаков воспаления выявлено не было. Содержание соединительной ткани в печени крыс незначительное, с преимущественным расположением вокруг портальных трактов, реже она локализовалась перивазально.

Гепатоциты, четко отграниченные друг от друга, имели полигональную форму и были хорошо различимы при окраске гематоксилином и эозином. Также отчетливо дифференцировались синусоидальный и билиарный полюса клетки (между соседними гепатоцитами). Цитоплазма гепатоцитов выглядела грануляр-

ной и амфотильной с наличием одного, реже двух, ядер правильной округлой или вытянутой формы.

Ядро располагалось в центре клетки, содержало одно или несколько – чаще 1-4 – ядрышек. В некоторых препаратах ядра были смещены к синусоидальному полюсу, что, по мнению А.С. Логинова и Л.И. Аруина (1985), может служить признаком регенераторной активности клеток. Ядра гепатоцитов существенно варьировали по величине и форме, чаще имели округлую, реже – эллипсоидную форму.

В перинуклеарной зоне были различимы скопления мелкозернистого базофильного материала, соответствующего расположению гранулярного эндоплазматического ретикулума.

При окраске по Бесту, в цитоплазме некоторых гепатоцитов выявлялись гранулы гликогена, они располагались равномерно или в отдельных участках гепатоцита. При окраске Суданом III в единичных гепатоцитах выявлялись едва различимые округлые липидные капли, расположенные преимущественно перинуклеарно.

Типичная структура ткани печени крыс контрольной группы отражена на рисунке 8 (а, б).

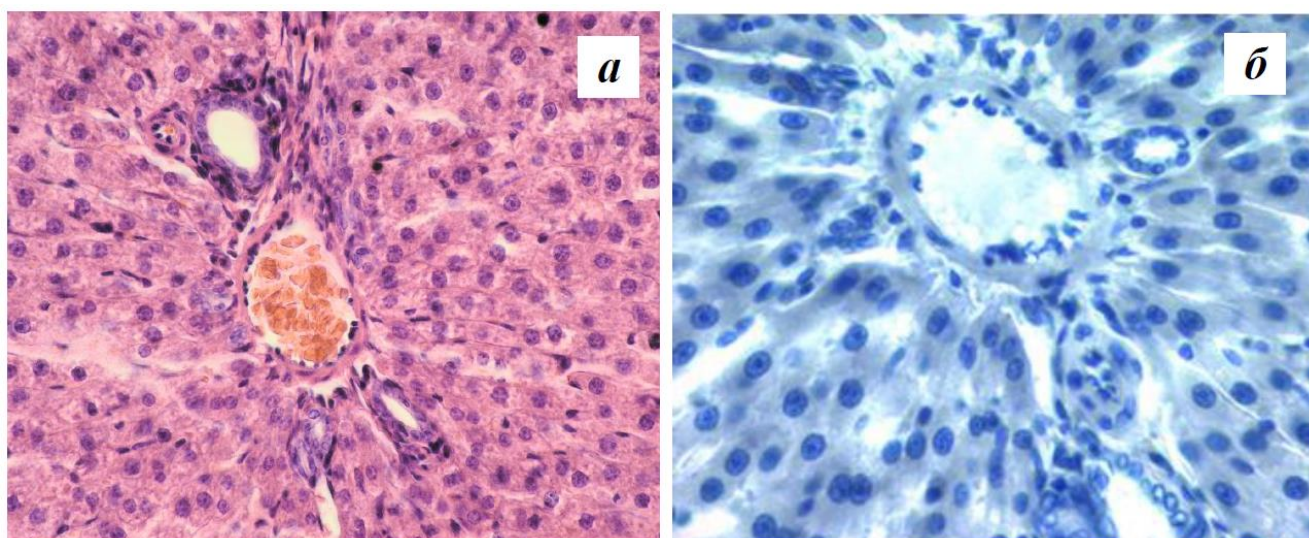


Рисунок 8 – Нормальная структура печени крыс контрольной группы.

28-й день эксперимента (а). Гематоксилин и эозин.

56-й день эксперимента (б). Судан III. ×40.

На ультраструктурном уровне в цитоплазме гепатоцитов экспериментальных животных выявлялся хорошо выраженный гранулярный и агранулярный эндоплазматический ретикулум, многочисленные лизосомы и пероксисомы, аппарат Гольджи.

Канальцы и цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума содержали многочисленные фиксированные рибосомы, которые выглядят как округлые гранулы.

Комплекс Гольджи располагался вблизи агранулярного эндоплазматического ретикулума и был представлен небольшими пакетами плотно прилегающих друг к другу уплощённых полостей, вокруг которых видны многочисленные мелкие пузырьки и вакуоли, заполненные электронноплотным содержимым.

Митохондрии имели сферическую или удлинённую овальную форму, с хорошо различимыми кристами, представляющими собой пластинчатые складки внутренней мембраны. Матрикс митохондрий заполнен микрогранулярным электронноплотным содержимым.

Лизосомы выглядели как округлые электронноплотные тельца, заключённые в мембрану и заполненные гомогенным или мелкогранулярным содержимым. Они обнаруживались преимущественно в виде скоплений перифокально по отношению к комплексу Гольджи.

В цитоплазме гепатоцитов обнаруживались включения гликогена и липидов. Липидные капли были представлены гомогенными электронноплотными образованиями неправильной формы.

Ядра гепатоцитов располагались преимущественно центрально и имели правильную овальную или округлую форму. Наружная мембрана ядра покрыта многочисленными рибосомами. Оболочка ядра соединена с канальцами эндоплазматического ретикулума.

В ядрах насчитывалось по 1-4 ядрышка, имеющих широкопетлистую ретикулярную структуру и располагающихся как на периферии, так и в центре ядра (рисунок 9).

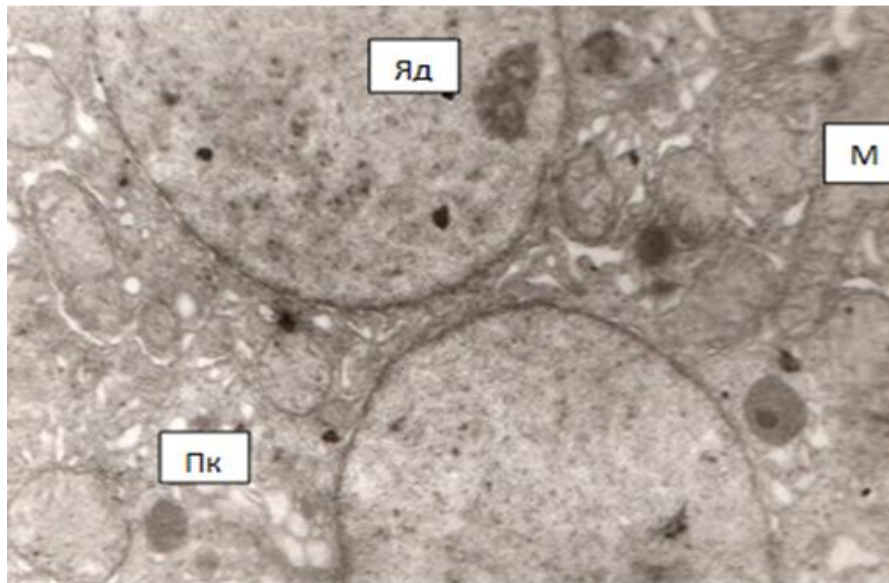


Рисунок 9 – Ультраструктура гепатоцита крысы контрольной группы (56-й день). $\times 17000$

4.4 Морфологическая характеристика печени исследовательской группы животных на 4-й неделе эксперимента

В исследовательской группе животных к 4-й неделе после тиреоидэктомии в печени крыс обнаружены выраженные дистрофические процессы.

Во всех препаратах выявлялась картина белковой (зернистой) дистрофии: гепатоциты выглядели увеличенными в размерах, со смазанными контурами и множеством ацидофильных белковых гранул в цитоплазме, придающих ей характерный для данного типа дистрофии грубозернистый вид.

Чаще всего ядра гепатоцитов сохраняли нормальный вид. В части случаев ядра изменённых клеток плохо окрашивались, имели мало различаемую хроматиновую структуру, а в некоторых препаратах определялись лишь тени ядер, окрашенные в голубоватый цвет.

Помимо зернистой, выявлялась гидропическая дистрофия, которая характеризовалась выявлением резко набухших гепатоцитов с оптически пустой и разреженной цитоплазмой. Контуров клеток нечётко очерчены, ядра с явлениями карнопикноза и кариолизиса расположены преимущественно центрально. В цитоплазме клеток хорошо различимы вакуоли, заполненные прозрачным содержи-

мым. Остатки слабоэозинофильной зернистой цитоплазмы располагались вокруг ядер или вдоль клеточных мембран. Гидропическая дистрофия встречалась преимущественно в периферических отделах дольки (рисунок 10а).

К 4-й неделе эксперимента гепатоциты всех крыс содержали липидные капли различного диаметра, преимущественно мелкие. При окраске Суданом III хорошо определялись мелкие включения нейтрального жира, расположенные преимущественно перинуклеарно, цитоплазма клеток представлялась как бы равномерно «запыленной» мелкими вакуолями, дающими положительную реакцию на жир. При этом ядро оставалось в центре гепатоцита, в большинстве случаев имело нормальный вид. Такой тип жирового перерождения принято называть мелкозернистым или пылевидным (рисунок 10б).

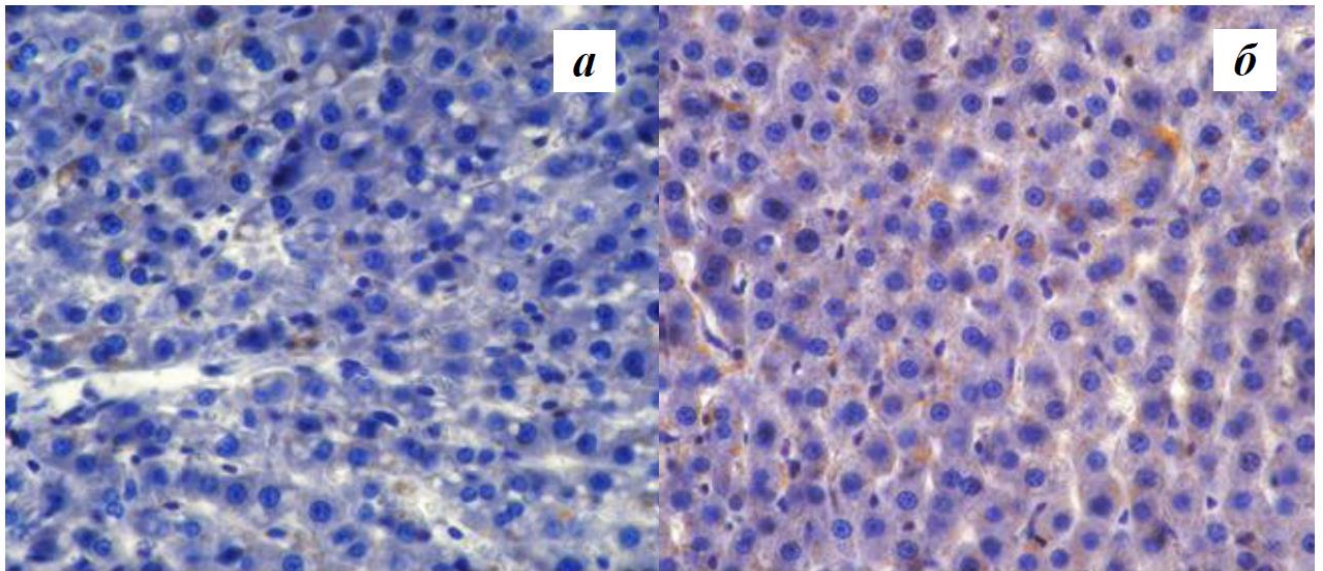


Рисунок 10 – Сочетание жировой и гидропической дистрофии печени (а).

Пылевидная жировая дистрофия гепатоцитов (б).

Экспериментальная группа (28-й день). Судан III. $\times 40$.

В большинстве образцов ткани печени присутствовали и другие признаки глубоких дистрофических изменений – слабая окрашиваемость ядер, распад части клеток. У всех животных жировая дистрофия имела диффузный характер распределения в печёночной дольке с небольшим преобладанием в гепатоцитах перипортальной зоны. Жировые вакуоли выявлялись в $\frac{1}{3}$ паренхиматозных клеток, что соответствует первой степени стеатоза. По мнению А.И. Абрикосова и др. (1957),

мелкозернистое ожирение следует называть «дегенеративным», так как в основе процесса в данном случае лежит деструкция внутриклеточных органелл.

Уже на 4-й неделе эксперимента в ткани печени отмечались единичные фокусы воспалительной инфильтрации, чаще локализованные в перипортальной зоне и перивенулярно, представленные скоплением лимфоцитов и гистиоцитов, охватывающие небольшие группы гепатоцитов в пределах одной печёночной дольки. Такая гистологическая картина характерна для хронического гепатита с минимальной активностью (рисунок 11). Признаков фиброзирования печени на данный срок наблюдения не выявлено. Гистоархитектоника органа сохраняла нормальное строение.

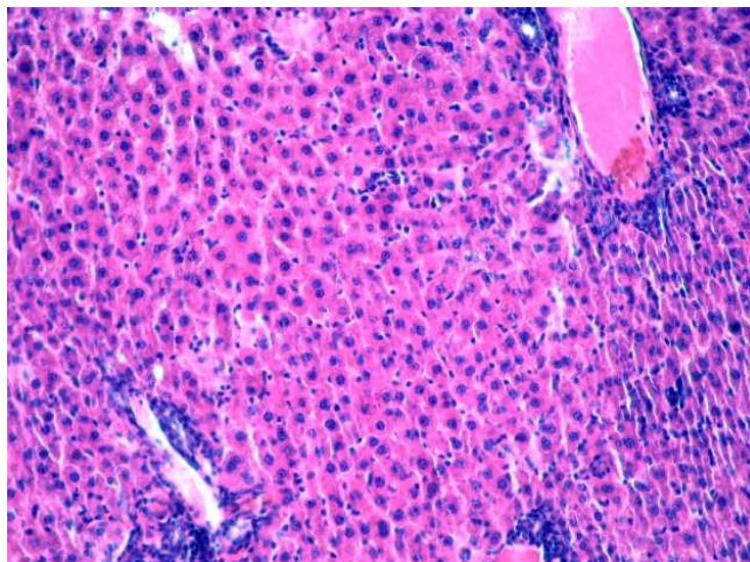


Рисунок 11 – Периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты в печени.

Экспериментальная группа (28-й день). Гематоксилин и эозин. $\times 20$.

По шкале NAS, применяемой для полуколичественной оценки тяжести и стадии НАЖБП (CRN – Clinical Research Network, 2005), патоморфологические изменения в печени соответствовали 4 баллам, т.е. пограничному значению выраженности. При этом макровезикулярный стеатоз оценен в 0 баллов; лобулярное воспаление – в 2 балла, баллонная дистрофия – в 2 балла. Стадия фиброза соответствовала нулевому значению признака (нет фиброза).

Ультрамикроскопическая картина гепатоцитов характеризовалась в первую очередь увеличением числа и размеров липидных включений.

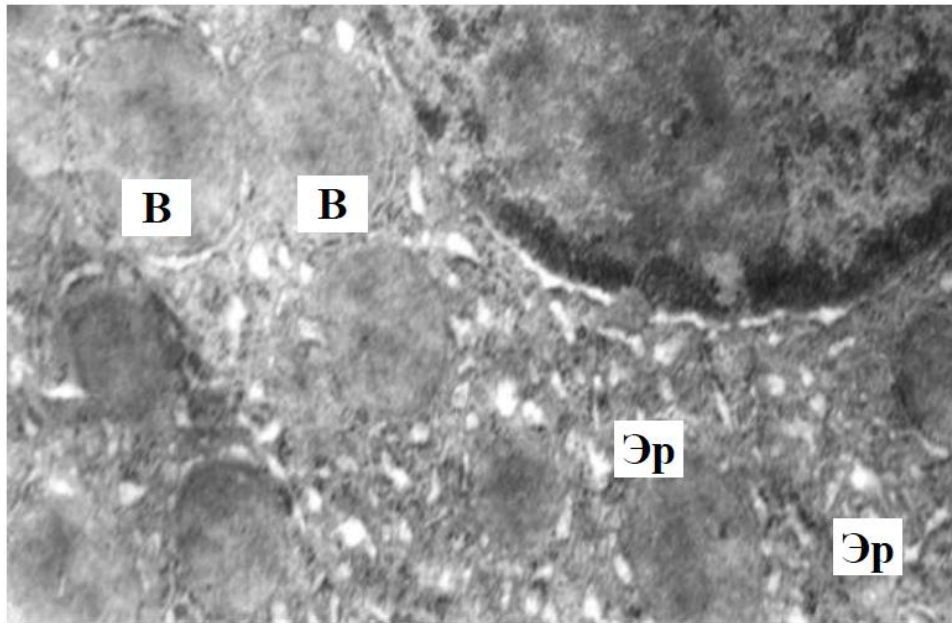


Рисунок 12 – Вакуоли и расширенные цистерны
эндоплазматического ретикулума.

Экспериментальная группа (28-й день). $\times 10000$

Имели место признаки внутриклеточного отёка (рисунок 12): обилие вакуолей, сформированных в результате расширения цистерн эндоплазматического ретикулума («функциональная перегрузка» эндоплазматического ретикулума), набухание митохондрий, расширение их межмембранных пространств, нечёткость контуров наружной мембраны. При этом кристы органелл располагались преимущественно по периферии, количество их было значительно снижено, наблюдалась гомогенизация матрикса.

Изменения выявлялись и в ядрах гепатоцитов, проявляясь неровностью контуров, расширением перинуклеарных пространств, в ряде ядер отсутствовали ядрышки.

4.5 Морфологическая характеристика печени исследовательской группы животных на 8-ой неделе эксперимента

На 8-й неделе (56-й день) эксперимента морфологическая картина печени претерпевала ряд изменений в связи с прогрессированием дистрофических процессов. Сохраняясь, признаки белковой дистрофии имели большую степень вы-

раженности. Цитоплазма гепатоцитов была резко разрежена, грубо зерниста, определялась гипохромия ядер.

В большинстве образцов ткани печени выявлялась гидропическая дистрофия, более выраженная, чем к концу 4-ой недели наблюдения. Цитоплазма клеток прозрачная с подчеркнутым контуром гепатоцитов.

В некоторых препаратах цитоплазма гепатоцитов была диффузно заполнена вакуолями различного размера, ограниченными друг от друга тонкой прослойкой цитоплазмы. Ядра гепатоцитов в большинстве препаратов выглядели набухшими, хроматин их визуально не определялся (рисунок 13).

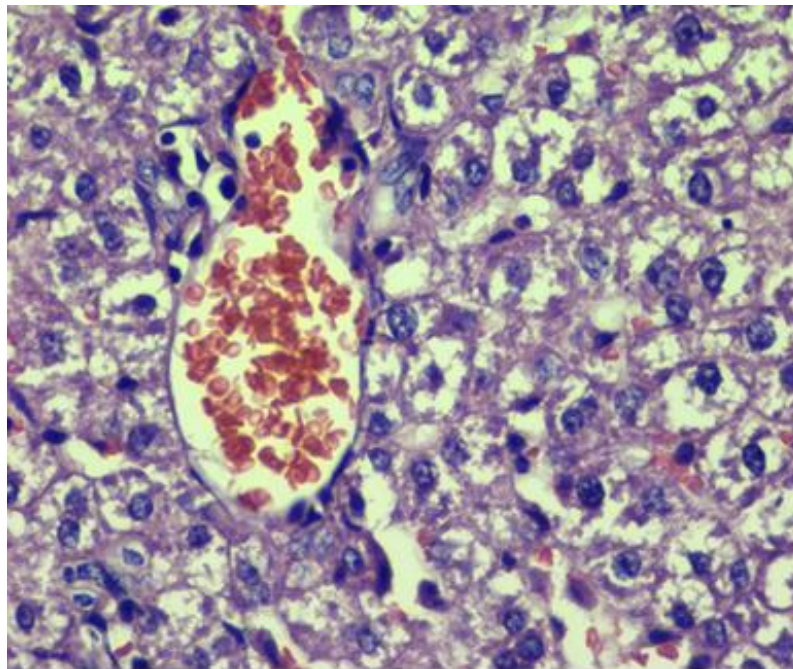


Рисунок 13 – Выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов.

Экспериментальная группа (56-й день). Гематоксилин и эозин. $\times 40$.

На фоне большого количества гепатоцитов в состоянии пылевидного ожирения выявлялись единичные клетки с крупнокапельной жировой дистрофией. В таких клетках ядра подвергались пикнозу и кариолизису. Жировая инфильтрация носила диффузный характер, при этом наиболее выраженные изменения (большой размер липидных капель, дистрофические изменения ядер) наблюдались в центролобулярной части (3-я зона по Rappaport) и уменьшались по направлению к периферии дольки (рисунок 14 а, б).

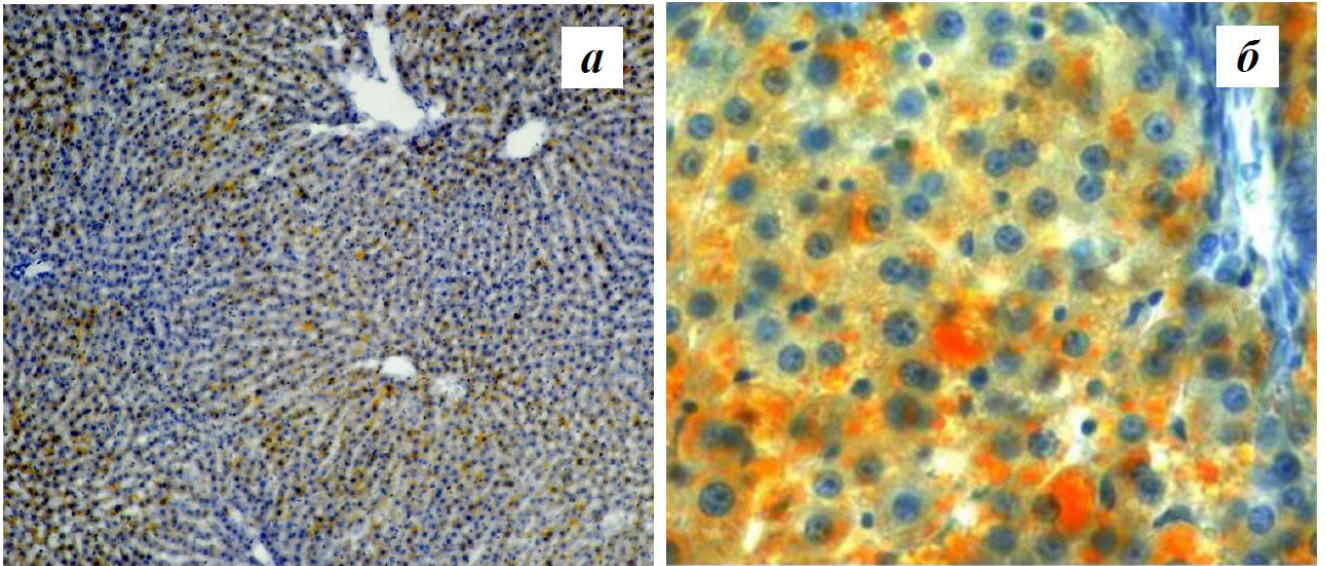


Рисунок 14 – Диффузная жировая дистрофия печеночных клеток (а). $\times 20$.

Средне- и крупнокапельное ожирение гепатоцитов (б). $\times 40$.

Экспериментальная группа (56-й день). Судан III.

В большинстве препаратов отмечалась картина хронического гепатита с минимальной степенью активности, причём в указанный срок после тиреоидэктомии ее выраженность была несколько больше, чем на 4-ой неделе эксперимента.

При изучении признаков фиброза в микропрепаратах, окрашенных по Ван-Гизон, отмечено расширение портальных трактов с формированием в отдельных полях зрения соединительнотканых тяжей различной толщины и протяжённости, направленных от триад к центральной вене с умеренно выраженным перивенулярным склерозом в виде слабо выраженного циркулярного разрастания фиброзной ткани вокруг центральной вены (рисунок 15а).

Обращало на себя внимание расширение центральных вен и прилежащих к ним синусоидов. Эритроциты нередко образовывали столбики, типичные для явлений стаза. Начальные признаки отёка ткани печени можно было обнаружить и на более ранних сроках (4 недели), однако максимальной степени выраженности они достигали к 8-й неделе эксперимента (рис. 15 б).

По шкале NAS обнаруженные патоморфологические изменения соответствовали 5 баллам, т.е. демонстрировали степень пограничных значений (макро-везикулярный стеатоз – 1 балл; лобулярное воспаление – 2 балла; баллонная дис-

трофия – 2 балла). Проявления фиброза соответствовали стадии фиброза 1a (фиброз в 3-й зоне, выявляемый специальными красителями).

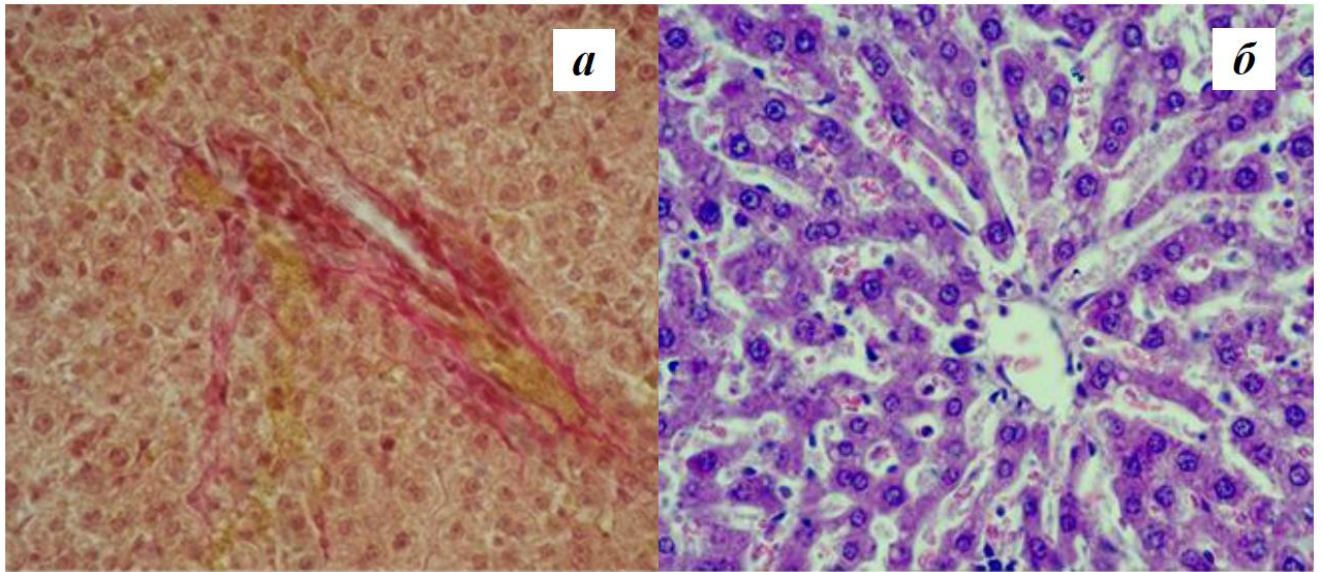


Рисунок 15 – Участки фиброза печени (а). Пикрофуксин по Ван-Гизон.

Расширение синусоидных капилляров, явления эритростаза (б).

Гематоксилин и эозин. Экспериментальная группа (56-й день). $\times 40$.

Изменения, выявленные на ультрамикроскопическом уровне на более ранних сроках эксперимента, с увеличением его продолжительности демонстрировали нарастание выраженности патологических изменений в гепатоцитах, повторяя динамику трансформаций, установленных на светооптическом уровне. В 8-недельный срок эксперимента обнаруживалась частичная или полная деструкция органелл гепатоцитов, которая приводила к зернистой и гидропической дистрофии.

Как и в 4-недельный срок после тиреоидэктомии, в этот период наблюдался отёк митохондрий, лизис и деструкция их крист. Кроме того, часть митохондрий была полностью разрушена, обнаруживались значительные скопления крупных вторичных лизосом, сформировавшихся на месте деструктивно измененных электронноплотных митохондрий и фрагментов гранулярного эндоплазматического ретикулама. В цитоплазме гепатоцитов выявлялись липидные включения, которые заполняли большую часть объёма цитоплазмы клетки и деформировали ядро (рисунок 16). В большинстве ядер гепатоцитов выявлялись участки расслоения и микронадрывы ядерной мембраны, хроматин занимал маргинальное положение.

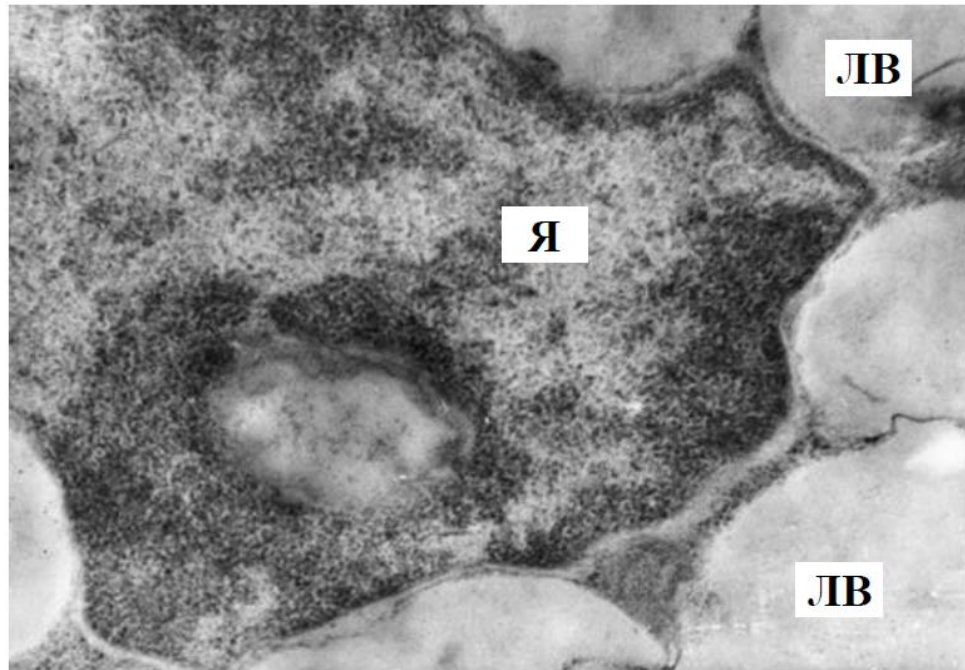


Рисунок 16 – Липидные включения в цитоплазме гепатоцита.
Экспериментальная группа (56-й день). $\times 10000$.

Заключение по главе 4

Таким образом, патоморфологические изменения, полученные в ходе эксперимента на лабораторных животных, соответствуют картине неалкогольной жировой болезни печени с присущими ей признаками – гидропической дистрофии, мелко- и крупнокапельного стеатоза, гепатита минимальной степени выраженности, начальных проявлений фиброза печени (Голованова Е.В., 2014; Наумов А.В. и др., 2015; Aly F.Z., Kleiner D.E., 2011; Tandra S. et al., 2011). Поставленный нами эксперимент с тиреоидэктомией воспроизводит картину НАЖБП у экспериментальных животных, свидетельствуя об участии абсолютного дефицита тиреоидных гормонов, имеющего место при первичном гипотиреозе, в развитии и прогрессировании патологии печени и, в перспективе, может использоваться как модель для исследования лечебных воздействий.

Обращает на себя внимание превалирование белковой дистрофии – зернистой и гидропической – над жировой инфильтрацией печени, которая в большинстве препаратов имела пылевидный и мелкокапельный вид.

Другим важным аспектом выявленных изменений является отсутствие стадии активного гепатита. По мере увеличения сроков после тиреоидэктомии

наблюдается переход дистрофических изменений непосредственно в фиброз, минуя стадию активного воспаления.

Данные электронной микроскопии дополняют и детализируют патоморфологическую картину, описанную на светооптическом уровне. В изменённых гепатоцитах имеют место дегенеративные процессы, проявляющиеся уменьшением числа и нарушением структуры митохондрий, что указывает на снижение окислительно-восстановительного потенциала клетки. Ультрамикроскопические признаки белковой дистрофии гепатоцитов представлены расширением каналов эндоплазматического ретикулума, снижением числа рибосом, что свидетельствует об угнетении экскреторной и секреторной функций клетки.

Динамика патоморфологических процессов, наблюдаемых на светооптическом и ультраструктурном уровне, по мере увеличения времени после тиреоидэктомии и, соответственно, периода «выключенной» функции щитовидной железы, наглядно демонстрируют роль гипотиреоза как самостоятельного и существенного фактора инициации и прогрессирования дистрофических, некробиотических и воспалительных изменений в печени экспериментальных животных.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности современной диагностики со всей очевидностью демонстрируют полиэтиологический характер диффузных заболеваний печени. Детализация природы вирусного поражения печени позволила достичь существенного прогресса в лечении острых и хронических вирусных гепатитов, а также внедрить в клиническую практику методы эффективной иммунопрофилактики (Барамзина С.В., Бондаренко А.Л., 2014; Сафьянова Т.В., Жукова А.Я., 2016). В структуре болезней печени роль алкоголя и других токсических агентов по-прежнему остается значительной (Буеверов А.О., 2016; Королева М.В., Некрасова С.П., 2017). В то же время сегодня доказана и активно уточняется роль иных этиологических факторов болезней печени. Тем самым сокращается число случаев так называемых «криптогенных» ее поражений, скрывающих в себе все несовершенство наших теоретических представлений и диагностических возможностей.

В частности, медицинское сообщество получило доказательства совокупного участия большого числа факторов, действие которых формирует субклинический малоактивный гепатит с возможной трансформацией в цирроз печени, соответствующий диагнозу «неалкогольная жировая болезнь печени».

Распространённость НАЖБП настолько велика (до 71,6%), что, по мнению ряда учёных, она выходит на первое место среди хронических заболеваний печени, и в обозримом будущем станет основным показанием для трансплантации органа (Ермолова Т.В. и др., 2015; Тихомирова А.С., 2017).

С разной степенью доказательности обсуждаются многочисленные этиологические факторы НАЖБП, включая фактор питания (высококалорийная пища, богатая углеводами, жирами), лекарственное воздействие (наиболее часто – статины, антибактериальные, антиаритмические и другие препараты), патология кишечного всасывания и др. (Тишковский С.В. и др., 2016).

Этиопатогенетические характеристики НАЖБП логично рассматривать в аспекте МС, ассоциированного с избыточной массой тела, абдоминальным типом жировоголожения, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа, атерогенной дислипидемией, что в совокупности приводит к высокому кардиоваскулярному риску (Лазебник Л.Б. и др., 2016; Мусаев Ф.Т. и др., 2016; Петунина Н.А., Тельнова М.Э., 2016; Денисов Н.Л. и др., 2017).

Печень, выступая в качестве своеобразного «центра» метаболических процессов, в данном случае оказывается одним из первых органов-мишеней метаболических расстройств, причем ее функциональное состояние определяет направленность последующего течения патологических процессов. Именно эта цепь причинно-следственных отношений актуализирует изучение различных аспектов НАЖБП.

При рассмотрении проблемы МС системно изучены патогенетические связи сахарного диабета 2 типа и метаболических расстройств, которые формируются на начальных этапах заболевания под воздействием внешних и внутренних факторов, а затем самостоятельно поддерживаются по законам патоаутоксина. Ключевую роль играет абсолютный или относительный дефицит инсулина, инициирующий выраженные нарушения всех видов обмена с последующей модификацией морфофункциональных характеристик органов и тканей организма (Берестова А.В. и др., 2017; Вербовой А.Ф. и др., 2017).

Патологические состояния щитовидной железы явно недооценены с точки зрения причинного участия в развитии НАЖБП. В частности, открытым является вопрос о роли дефицита тиреоидных гормонов, как и инсулин, оказывающих системные регуляторные влияния на многие звенья обменных процессов.

Этот вопрос тем более актуален, что частота гипотиреоза в популяции высока – около 2%, а среди пожилых людей достигает 10-15% (Килейников Д.В., Иванов А.Г., 2013; Фадеев В.В., Мануйлова Ю.А., 2015; Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2016; Глушаков Р.И. и др., 2017) и снижения ее не предполагается. Особого внимания заслуживает ситуация с первичным гипотиреозом. Во-первых, это связано с тем, что совершенствование методов хирургического лечения патологиче-

ских состояний щитовидной железы, подкрепленное возможностью подбора адекватной гормон-заместительной терапии, расширило круг показаний к оперативным вмешательствам в объеме субтотальных резекций и тиреоидэктомий (Меньков А.В., 2011; Якубовский С.В. и др., 2015). Во-вторых, развивающийся в послеоперационном периоде гипотиреоз одномоментно «обрушивает» все метаболические процессы, ассоциированные с регуляторными влияниями щитовидной железы, запуская каскад реакций в ответ на острое выпадение тиреоидной функции. И, наконец, в-третьих, момент тиреоидэктомии или резекции органа выступает отправной точкой начала заместительной терапии, эффективность которой определяется множеством факторов – от выбора препарата и его дозировок до комплайентности взаимоотношений в системе «врач-пациент». И, следовательно, в условиях остро возникшего выпадения гормонального участия щитовидной железы непременно и быстро создадутся условия метаболического дисбаланса, на компенсацию которого потребуется время.

Метаболические влияния тиреоидных гормонов ассоциированы с активацией β -окисления, торможением липогенеза, соответственно, при гипофункции щитовидной железы замедляется липолиз, снижается окисление СЖК (Cordeiro A. et al., 2013). Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции экспрессии генов гепатоцитов, участвующих в глюконеогенезе, метаболизме гликогена и реализации эффектов инсулина. Так, трийодтиронин (T_3) оказывает регуляторное влияние на фермент фосфоенолпируваткарбоксикиназа, который принимает участие в каскаде реакций глюконеогенеза (Park E.A. et al., 1995; Brenta G.A., 2011). Также T_3 повышает экспрессию мРНК глюкозо-6-фосфатазы – конечного фермента глюконеогенеза и гликогенолиза, катализирующего гидролиз глюкозо-6-фосфата с образованием глюкозы (Feng X. et al., 2000). Тиреоидные гормоны играют важную роль в регулировании процессов гликолиза и транспорта глюкозы в периферических тканях, их суммарный эффект по своему биологическому действию сходен с инсулином. Транспортёр глюкозы в скелетных мышцах GLUT-4 активируется тиреоидными гормонами, что в итоге приводит к повышению транспорта глюкозы в мышцы. Гормоны щитовидной железы опосредованно влияют на тканевое

дыхание через регуляцию функций митохондрий, эффект обусловлен 1- α коактиватором гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1 α). Снижение экспрессии PGC-1 α на фоне гипотиреоза приводит к повышению внутриклеточного содержания липидов и замедлению β -окисления (Brenta G.A., 2011).

Соответственно, по ключевым аспектам формирования МС биологическая роль тиреоидных гормонов имеет ряд сходных эффектов с инсулином, а именно, при гипофункции щитовидной железы снижается поглощение глюкозы тканями на фоне замедления гликолиза, что лежит в основе ИР; снижается эффективность β -окисления СЖК, повышается липогенез, что обуславливает накопление в тканях и органах липидов. Суммарно эти процессы выступают фактором развития избыточной массы тела и липоматоза органов. Влияние на митохондрии как на структурные компоненты клетки, обеспечивающие энергетический потенциал, необходимый для биосинтетических, экскреторных и других функций клеток, закономерно приводит к тяжёлым функциональным расстройствам, в конечном счёте, приводящим к дистрофическим процессам в тканях.

Изучение влияния возникающего при первичном (послеоперационном) гипотиреозе метаболического дисбаланса на структуру и функциональную активность печени и является стратегической целью проведенного клинико-экспериментального исследования.

Детальное изучение морфофункциональных нарушений печени на фоне гипотиреоза весьма актуально, в первую очередь, ввиду высокой частоты встречаемости как НАЖБП, так и гипотиреоза, и необходимости поиска адекватных диагностических, лечебных и профилактических подходов к данной категории больных. Тем более что в настоящее время не выработано унифицированных диагностических критериев и эффективных методов лечения НАЖБП, в отличие от гипотиреоза, в частности послеоперационного, для которого разработаны эффективные методы коррекции экзогенным гормоном – левотироксином. Доказательство существования этиопатогенетической связи между гипотиреозом, сформированным в результате хирургических вмешательств на щитовидной железе, и

НАЖБП, позволит на основании полученных данных связать причинно-следственными отношениями указанные нозологии, а также разработать принципы лечения больных и профилактики поражения печени, начиная с раннего послеоперационного периода.

Исходя из существующих в настоящее время данных о роли тиреоидных гормонов в формировании нарушений метаболических процессов, а также популяционных исследований, свидетельствующих о возможной причинной взаимосвязи гипотиреоза с НАЖБП (Chung G.E. et al., 2012; Pagadala M.R. et al., 2012; Carulli L. et al., 2013; Misra S., Singh B., 2013; Tao Y. et al., 2015), нами были сформулированы следующие исследовательские гипотезы:

1. Первичный (послеоперационный) гипотиреоз выступает в качестве самостоятельного фактора, приводящего к структурным и функциональным расстройствам печени.

2. Основные клиничко-лабораторные и морфологические изменения печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе соответствуют нозологическим характеристикам НАЖБП.

3. В основе патогенеза НАЖБП при первичном (послеоперационном) гипотиреозе лежит инсулинорезистентность, определяющая дальнейшее течение метаболических расстройств.

4. Наличие избыточной массы тела выступает в качестве отягощающего фактора структурных расстройств и функциональных нарушений печени при послеоперационном гипотиреозе.

Для проверки сформулированных гипотез выполнено клиничко-экспериментальное исследование: клиничское исследование по дизайну соответствовало типу «случай-контроль», в нём приняло участие 170 женщин; экспериментальное исследование было выполнено на лабораторных животных – 40 крысах нелинейной породы.

Клиничское исследование осуществлено путем сравнения трех групп пациентов. В исследовательскую группу (группа I) вошли 58 женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом, наблюдавшихся у эндокринолога с момента

оперативного вмешательства не менее 1 года. Группу сравнения (группа II) составили 60 женщин, целенаправленно отобранных методом «подбора пар» из числа пациентов, обратившихся за консультативной помощью к гастроэнтерологу с неспецифическими жалобами на абдоминальный болевой синдром и явления диспепсии. По возрасту они соответствовали обследованной группе I и отличались от них отсутствием структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (состояние эутиреоза) при наличии признаков жирового гепатоза (по данным ультразвукового исследования). В группу контроля (группа III) были включены 52 женщины, соответствовавшие по возрасту пациенткам групп I и II. Они также были отобраны методом «подбора пар» из пациентов, обратившихся за консультативной помощью к гастроэнтерологу с неспецифическим абдоминальным болевым синдромом и явлениями диспепсии. Их отличало отсутствие как структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз), так и признаков жирового гепатоза (по данным ультразвукового исследования).

В ходе клинического исследования проведена оценка роли избыточной массы тела, поэтому пациенты всех трёх групп были разделены по показателю ИМТ: нормальной массе тела соответствовал диапазон ИМТ по Кетле от 18,5 до 24,99 кг/м²; условно избыточной массе тела – ИМТ $\geq 25,0$ кг/м².

При сравнительном анализе таких антропометрических показателей, как окружность талии/рост; окружность талии/окружность бёдер; содержание жира в организме, достоверных различий у женщин с послеоперационным гипотиреозом и женщин с УЗ-признаками жирового гепатоза получено не было. При этом избыточная масса тела в исследовательской группе по типу распределения жира соответствовала промежуточному и андроидному типам, которые с высокой частотой ассоциируются с ИР и нарушением толерантности к глюкозе (Лубяко Е.А., 2014; Маковеева О.В. и др., 2014; Фендрикова А.В. и др., 2016). Индекс инсулинорезистентности НОМО-IR был достоверно выше в исследовательской группе сравнительно с группами сравнения и контроля и достигал $3,86 \pm 2,46$, что превышает пороговый уровень $< 2,7$. При сравнении индекса инсулинорезистентности в группах

пациентов с нормальной массой тела значимых различий получено не было, однако средние значения НОМО-IR также превышали 2,7.

Следовательно, для пациентов с послеоперационным гипотиреозом независимо от массы тела характерно снижение чувствительности тканей к инсулину, что является ключевым аспектом патогенеза МС и НАЖБП.

Второй важный патогенетический механизм НАЖБП, ассоциированной с МС, связан с атерогенной дислипидемией. Анализ липидного профиля пациентов трёх групп с избыточной массой тела обнаружил сочетания нарушений содержания атерогенных фракций липопротеидов – ЛПНП, ЛПОНП, а также и антиатерогенной – ЛПВП. При этом выявлены значимые различия в группах пациентов, подтвержденные и оценкой коэффициента атерогенности – интегрального показателя, определяющего риск развития атеросклероза. Также характерно повышение уровня аполипопротеина В и индекса АпоВ/АпоА₁.

У пациентов с послеоперационным гипотиреозом и нормальной массой тела большинство показателей липидного профиля не демонстрировали значимых различий с группами сравнения и контроля, за исключением ЛПВП, аполипопротеина В и индекса АпоВ/АпоА₁.

Полученные данные необходимо анализировать с позиции функционального состояния печени: аполипопротеины А₁ и В вырабатываются в печени и, вероятно, играют роль в элиминационной способности гепатоцитов в отношении липидов; ЛПВП также является продуктом печеночного синтеза и состоит преимущественно из белкового компонента. Соответственно, в условиях патологического процесса возможно снижение выработки ЛПВП и как следствие угнетения белково-синтетической функции печени, и как проявление компенсаторного снижения «притока» липидов в гепатоциты, доставляемых из сосудистого русла и периферических тканей в виде ЛПВП (Маевская М.В., Морозова М.А., 2016; Тишковский С.В. и др., 2016).

Таким образом, для пациенток с послеоперационным гипотиреозом помимо ИР, характерна атерогенная дислипидемия, характеризующаяся большим сердечно-сосудистым риском, что принципиально отличает их от женщин с УЗ-

признаками стеатоза печени без нарушения структуры и функционального состояния щитовидной железы.

При оценке функционального состояния печени у пациентов с избыточной и нормальной массой тела с применением рутинных методов биохимического анализа крови значимых различий получено не было. Исключение составили уровни сывороточных трансаминаз, которые не превышали референсных значений. Полученные результаты также соответствуют картине НАЖБП, которая в большинстве случаев протекает без заметных функциональных нарушений органа, оцениваемых рутинными показателями биохимического анализа крови (Килина О.Ю. и др., 2015; Тирикова О.В. и др., 2015).

Логично предположить, что выраженные метаболические нарушения, отмеченные у женщин с послеоперационным гипотиреозом должны находиться в тесной взаимосвязи с функциональными печёночными пробами. Для решения поставленного вопроса в ходе исследования выполнен парный корреляционный анализ показателей углеводного и липидного метаболизма с функциональными печёночными пробами.

Корреляционные связи средней силы были обнаружены между уровнями аполипопротеинов, индексом аполипопротеинов и сывороточной АлТ, а также коэффициентом де Ритиса. Соответственно, нарастание уровня АлТ протекает на фоне повышенной выработки печенью белков атерогенных фракций липопротеинов, вероятно, принимающих участие в удалении избытка липидов из гепатоцитов (элиминационная активность печени) (Маевская М.В., Морозова М.А., 2016; Тишковский С.В. и др., 2016). Установленная взаимосвязь может свидетельствовать о сложных внутриклеточных процессах, суммарно отражающих включение компенсаторных, защитных механизмов внутри клетки, направленных на сохранение адаптационного потенциала гепатоцитов. У женщин из групп сравнения были выявлены аналогичные связи, однако по силе корреляции они соответствовали слабой и очень слабой степени. Этот факт косвенно подтверждает наличие дополнительного негативного фактора, оказывающего влияние на внутриклеточные метаболические процессы.

Корреляционный анализ также продемонстрировал наличие связи средней силы между индексом инсулинорезистентности НОМО-IR и коэффициентом атерогенности у пациентов исследовательской группы, а также слабой связи – у пациентов группы сравнения. Полученные данные укладываются в концепцию патогенеза МС. В то же время бóльшая сила связи, установленная в группе женщин с послеоперационным гипотиреозом в сравнении с группой женщин с УЗИ-признаками стеатоза печени и без функциональных нарушений щитовидной железы, также косвенно свидетельствует о существовании дополнительного, независимого фактора, приводящего к нарушениям углеводного и липидного метаболизма, каким, по нашим представлениям, и является дефицит тиреоидных гормонов.

Выявленные значимые различия показателей липидного метаболизма у женщин с послеоперационным гипотиреозом при сравнении внутри группы с учетом критерия распределения жира в организме согласуются с данными литературы о повышенном риске метаболических расстройств и атеросклероза у лиц с андроидным типом жирораспределения сравнительно с гиноидным (Лубяко Е.А., 2014; Маковеева О.В. и др., 2014; Фендрикова, А.В. и др., 2016).

В проведенном исследовании сделан акцент на изучение влияния давности оперативного вмешательства на показатели метаболизма и функциональные печёночные пробы. Представляется обоснованным предположение о том, что с увеличением срока от момента операции на щитовидной железе фактор гипотиреоза должен способствовать прогрессивно нарастающим с течением времени метаболическим и функциональным печёночным расстройствам. Однако подобной зависимости установлено не было, что следует объяснить эффектами гормонзаместительной терапии: большинство женщин с послеоперационным гипотиреозом получали адекватную заместительную терапию, систематически наблюдались у эндокринолога, что в определённой мере нивелирует долгосрочное воздействие фактора гипотиреоза, не позволяя достичь срыва адаптационных механизмов.

Результаты клинического исследования не дают возможности прямого подтверждения исследовательской гипотезы о первичном (послеоперационном) гипо-

тиреозе как о независимом факторе, приводящем к структурным и функциональным расстройствам печени. Но полученные данные позволяют утверждать, что послеоперационный гипотиреоз оказывает влияние на функциональное состояние печени. Подтверждением тому является отмеченное значимое повышение активности сывороточных трансаминаз, выявленное нарушение биосинтеза белков – компонентов липопротеинов. Указанные закономерности можно интерпретировать как косвенный признак внутриклеточных функциональных изменений в печени.

Высказанная в качестве рабочей гипотеза об одностипных клинико-лабораторных характеристиках состояния печени у женщин с послеоперационным гипотиреозом и НАЖБП подтверждена в рамках проведённого исследования. В обоих случаях функциональное состояние печени, оцененное данными рутинных методов лабораторной диагностики, грубо не нарушается: значимого повышения уровня сывороточных трансаминаз и показателей холестаза, а также заметного нарушения синтетической функции органа не отмечено. Указанная закономерность вполне соответствует описанным в литературе характеристикам НАЖБП как малосимптомного, субклинически протекающего, диффузного заболевания печени (Килина О.Ю. и др., 2015; Тирикова О.В. и др., 2015; Ахмедов В.А., Гаус О.В., 2017).

Предположение о ведущей роли ИР в патогенезе поражения печени при послеоперационном гипотиреозе, сформулированное в качестве исследовательской гипотезы, также нашло подтверждение в результатах данного исследования. В частности, обнаружено значимое повышение индекса инсулинорезистентности НОМО-IR в сравнении с группой II и контролем. Установлены корреляционные связи между индексом НОМО-IR и показателями липидограммы. Тем самым, исследование обнаруживает единое патогенетическое звено, связующее формирование НАЖБП.

Гипотетическое соображение о большей степени выраженности метаболических расстройств и функциональных нарушений печени при сочетании факторов – послеоперационного гипотиреоза и наличия избыточной массы тела – в

полной мере нашло подтверждение в ходе клинической части исследования. На сегодня общепринято, что избыточная масса тела, особенно с андронидным типом жирораспределения, является мощным фактором, приводящим к развитию ИР, атерогенной дислипидемии (Лубяко Е.А., 2014; Маковеева О.В. и др., 2014; Фендрикова А.В. и др., 2016). Указанные изменения были значимо выше в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом, что также подтверждается данными корреляционного анализа. Соответственно, наличие избыточной массы тела у больных с первичным (послеоперационным) гипотиреозом повышает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Давая оценку результатам клинической части исследования, следует подчеркнуть установление существенной роли фактора послеоперационного гипотиреоза в развитии системных метаболических расстройств и функциональных нарушений печени. Тем не менее, они не дают целостной картины глубинных механизмов, лежащих в основе установленных закономерностей, в равной степени, как и структурных изменений печени. Кроме того, по полученным данным нельзя проследить эволюцию морфофункциональных изменений в печени на фоне гипотиреоза. Также не представляется возможным окончательно подтвердить или опровергнуть предположение о том, что структурные и функциональные изменения в печени при НАЖБП и при послеоперационном гипотиреозе носят однотипный характер.

Доказательства подобных взаимосвязей лежат в плоскости морфологических критериев. Поэтому с целью формирования целостного представления о морфофункциональном состоянии печени в условиях послеоперационного гипотиреоза выполнено экспериментальное исследование на лабораторных животных.

Исследование проведено на крысах-самках нелинейной породы, выбор объекта эксперимента обусловлен, в первую очередь, тем, что основные морфофункциональные характеристики печени животных и человека не имеют существенных, принципиальных различий (Зиматкин С.М., Марковец Н.И., 2016), что позволяет экстраполировать полученные в эксперименте закономерности на человека. Немаловажно и то, что воспроизведение состояния послеоперационного гипо-

тиреоза технически возможно одновременно у большого числа животных для оценки морфологического состояния печени на различных сроках после оперативного вмешательства. Также в эксперименте легко устранимо действие иных факторов, которые могли бы повлиять на результаты исследования, а именно, характера питания, физической активности, воздействия токсических и фармакологических веществ и др.

Эксперимент выполнен на 40 белых крысах-самках с исходной массой тела 140-160 г. Крысы содержались в виварии в металлических клетках с выдвижным дном, не более 5 особей в каждом. Все животные получали обычный рацион питания согласно установленным нормам. В соответствии с задачами эксперимента по выявлению морфологических изменений печени при послеоперационном гипотиреозе 40 животных были разделены на 2 группы – исследовательскую и контрольную.

Животным исследовательской группы выполнялась тиреоидэктомия, контрольной группе – мобилизация щитовидной железы без нарушения целостности органа. Выведение животных из эксперимента осуществлялось на сроках 4 и 8 недель путем передозировки эфирного наркоза, в дальнейшем производился забор образцов печени животных обеих групп для их изучения на светооптическом уровне и с помощью электронной микроскопии.

Содержание животных и постановка эксперимента проведены в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 года и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 года, а также международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Патоморфологические изменения печени, выявленные на сроке 4 недели после оперативного вмешательства, характеризовались сочетанием жировой и белковой дистрофии гепатоцитов с заметным превалированием последней.

Среди известных причин развития паренхиматозной (зернистой) дистрофии гепатоцитов наибольшее значение имеют острые инфекционные заболевания и отравления, однако в условиях эксперимента, все токсические и инфекционные воздействия были в полной мере исключены. Анализ причин развития данного

вида дистрофии в качестве наиболее обоснованного выдвигает фактор гипоксии, обусловленной как нарушениями микроциркуляции, которые у экспериментальных животных выявлялись уже на ранних сроках после оперативного вмешательства, так и феноменом митохондриальной дисфункции, признаки которой обнаружены при изучении образцов печени с помощью электронной микроскопии.

Признаки белковой дистрофии гепатоцитов, выявленные в эксперименте, во многом способствуют пониманию механизмов, лежащих в основе диспротеинемии (нарушения соотношения липопротеидов, аполипопротеинов), отмеченной в клинической части данного исследования.

Другим видом дистрофии, обнаруженным при изучении образцов ткани печени экспериментальных животных, является гидропическая. Она характеризуется нарушениями водно-электролитного и белкового обмена, приводящими к изменению коллоидно-осмотического давления в гепатоцитах. В патогенезе гидропической дистрофии большое значение имеет повышение проницаемости мембран клетки, активация гидролитических ферментов лизосом, разрушающих ультраструктурные элементы гепатоцитов, в результате чего клетка приобретает вид баллона, заполненного жидкостью (Струков А.И., Серов В.В., 2010).

Обнаружение выраженной паренхиматозной и гидропической дистрофии на ранних сроках после тиреоидэктомии свидетельствует о дезорганизации внутриклеточных метаболических процессов, приводящих к активации процессов некробиоза и апоптоза, о чём также свидетельствуют изменения, наблюдаемые в ядрах гепатоцитов – кариопикноз и кариолизис.

Жировая инфильтрация печени на сроке эксперимента 4 недели после тиреоидэктомии носила мелкокапельный, пылевидный характер. Цитоплазма клеток при окраске Суданом III выглядела равномерно заполненной мелкими каплями жира. Появление липидных включений, по-видимому, также обусловлено гипоксией, на фоне которой происходит снижение мощности β -окисления. Вероятно, ее формированию способствует и повышенная проницаемость клеточной мембраны, способствующая избыточному поступлению СЖК в гепатоциты.

Обнаружение сочетания паренхиматозной и жировой дистрофии гепатоцитов свидетельствует об общности патогенетических механизмов, лежащих в основе их формирования. По данным S. Caldwell et al. (2010), в состав гранул, выявляемых при паренхиматозной дистрофии, помимо электролитов и ферментов, входят также и липиды. Стандартными гистохимическими методами они не могут быть обнаружены, что, по-видимому, объясняется их существованием в виде липопротеинов. При прогрессировании патологического процесса на фоне избыточного поступления СЖК в клетки, угнетения β -окисления, а также диспротеинемии, мельчайшие липидные капли перестают находиться в связанном с белками состоянии и становятся суданофильными. Представленный патогенетический механизм находит отражение в рамках проведенного исследования.

Помимо дистрофических процессов на 4-й неделе эксперимента в ткани печени обнаруживались фокусы воспалительной инфильтрации, по своей выраженности, соответствующие картине гепатита с минимальной активностью.

Отсутствие активного воспаления в печени объяснимо с учётом особенностей этиологического фактора – гипотиреоза, который характеризуется преобладанием метаболических нарушений, протекающих на фоне гипоксии, угнетением регенераторных возможностей органов, в том числе и печени, нарушением микроциркуляции, в подобных обстоятельствах активный воспалительный процесс развиваться не может.

С увеличением срока после тиреоидэктомии в патоморфологической картине установлен ряд существенных изменений. На сроке 8 недель признаки белковой дистрофии, сохраняясь, демонстрировали бóльшую степень выраженности. В большинстве образцов печени имела место гидропическая дистрофия, причем в некоторых препаратах цитоплазма гепатоцитов была практически полностью представлена различного размера вакуолями, отграниченными друг от друга тонкой прослойкой цитоплазмы. Ядра гепатоцитов в большинстве препаратов выглядели набухшими, хроматин не различался.

На фоне сохраняющейся пылевидной дистрофии гепатоцитов выявлялись клетки, цитоплазма которых была полностью заполнена нейтральным жиром, яд-

ра подвергались пикнозу и кариолизису. Жировая инфильтрация носила диффузный характер, при этом наиболее выраженные изменения наблюдались в центральной части долек (3-я зона по Rappoport) и уменьшались по направлению к периферии.

Таким образом, чётко прослеживается динамика патоморфологических изменений печени в условиях сохраняющегося воздействия этиологического фактора, что убедительно доказывает роль послеоперационного гипотиреоза в развитии морфофункциональных изменений печени. Прогрессирование паренхиматозной и гидropической дистрофии, наряду с жировой инфильтрацией органа свидетельствует о выраженных расстройствах белково-синтетической функции печени, а также нарастании внутриклеточных деструктивных процессов. Выявление наибольшей степени выраженности жировой инфильтрации в 3-й зоне (по Rappoport) подтверждает значение гипоксии в развитии дистрофических расстройств в печени.

Обращает на себя внимание и тот факт, что с увеличением продолжительности эксперимента не обнаружено нарастания активности гепатита, при этом прослеживается тенденция к фибротизации органа. То есть, для патоморфологической картины печени при послеоперационном гипотиреозе у лабораторных животных стадия активного гепатита не характерна. В исходе дистрофии развивается некроз, который, в свою очередь, приводит к фиброзу органа. Признаки серозного отёка, которые выявлялись уже на сроке в 4 недели и достигали максимальной степени выраженности на 8-й неделе, также следует рассматривать в качестве характерной особенности патоморфологической картины печени при первичном гипотиреозе.

В развитии застойных изменений в органе, вероятно, принимает участие целый комплекс факторов, таких как нарушение системного кровообращения, в том числе на уровне микроциркуляции, поражение миокарда с нарушением его сократительной функции, а также изменение коллоидно-осмотического давления между клетками и межклеточным пространством.

Подводя итоги эксперимента, можно констатировать, что патоморфологическая картина печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе по ключевым параметрам соответствует характеристикам НАЖБП. В то же время обнаружен ряд особенностей, позволяющих рассматривать гепатопатию, ассоциированную с гипотиреозом, как отдельную форму поражения печени или вариант течения НАЖБП.

К числу ее особенностей относится превалирование белковой дистрофии над жировой, наличие коллоидно-осмотических нарушений внутри гепатоцитов, невыраженной стадии гепатита, а также признаков застойных изменений в органе и его ранней фибротизации.

Ведущим фактором, участвующим в формировании комплекса выявленных изменений в ткани печени, по-видимому, выступает гипоксия, лежащая в основе повышения проницаемости биологических мембран. Эффекты ее многообразны: она способствует нарушению коллоидно-осмотического давления и инфильтрации липидами; снижению окислительно-восстановительного потенциала клетки, приводящего к замедлению скорости β -окисления СЖК, биосинтеза белков, включая транспортные, структурные и ферменты. Действием гипоксии, вероятно, можно объяснить и отсутствие значимой воспалительной инфильтрации.

Использование электронной микроскопии при изучении ультраструктурной организации гепатоцитов позволило существенно расширить понимание процессов, наблюдаемых на светооптическом уровне.

Уже на 4-й неделе эксперимента ультрамикроскопическая картина гепатоцитов характеризовалась наличием признаков внутриклеточного отёка (обилие вакуолей, сформированных в результате расширения цистерн эндоплазматического ретикулума), лежащего в основе гидропической и паренхиматозной дистрофии. «Функциональная перегрузка» эндоплазматического ретикулума, уменьшение количества рибосом обуславливают снижение синтетического и элиминационного потенциала печёночной клетки.

Обнаруженным патоморфологическим признакам гипоксического поражения органа на электронномикроскопическом уровне соответствовали явления дез-

организации митохондрий. Начиная с 4-й недели эксперимента, отмечено набухание митохондрий, расширение межмембранных пространств, нечёткость контуров наружной мембраны, преимущественное расположение крист по периферии и значительное уменьшение их количества, гомогенизация матрикса.

Типичные изменения, выявленные в ядрах гепатоцитов (неровность контуров, расширение перинуклеарных пространств, отсутствие ядрышек в части ядер), свидетельствуют о реализации процессов некробиоза или апоптоза клеток.

Динамика ультраструктурных изменений гепатоцитов на фоне «выключенной» функции щитовидной железы наглядно демонстрирует прогрессирование патологических процессов в клетке. На сроке эксперимента в 8 недель имелись признаки частичной или полной деструкции органоидов гепатоцитов. Помимо отёка митохондрий, деструкции крист, часть митохондрий была разрушена полностью, обнаруживались значительные скопления крупных вторичных лизосом. В большинстве ядер гепатоцитов отмечались участки расслоения и микронадрывы ядерной мембраны, хроматин занимал краевое положение.

Обнаруженные ультраструктурные изменения являются необратимыми и свидетельствуют о срыве адаптационных возможностей клетки через 8 недель после проведенной тиреоидэктомии.

Таким образом, в рамках проведённого исследования на различных уровнях организации биологических систем (клеточный, тканевой, органный/организменный) изучено морфофункциональное состояние печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе, определены ведущие патофизиологические механизмы, лежащие в основе структурных изменений печени, установлены характерные патоморфологические признаки.

Обобщённые данные, связывающие основные морфофункциональные изменения печени, и патогенетические механизмы их развития при послеоперационном гипотиреозе схематично представлены на рисунке 17.



Рисунок 17 – Основные морфофункциональные изменения печени, выявленные на различных уровнях организации биологических систем, и патогенетические механизмы, обусловленные послеоперационным гипотиреозом

Именно с позиций коррекции (гармонизации) участвующих ключевых патогенетических механизмов и должно планироваться лечебное и профилактическое воздействие при ведении больных с НАЖБП. Так, наиболее часто используемые пути воздействия с применением урсодезоксихолевой кислоты и эссенциальных фосфолипидов направлены на снижение стеатоза, улучшение липидного профиля, а также, опосредованно, на ИР (Буеверов А.О., 2016; Ивашкин В.Т. и др., 2016).

Вся совокупность полученных клинических и экспериментальных данных по существу представляет собой один из первых шагов на пути изучения причинно-следственных взаимоотношений патологических состояний «первичный гипотиреоз-неалкогольная жировая болезнь печени».

Нам удалось показать высокую частоту формирования НАЖБП (86,2%) у пациенток, которым выполнена субтотальная резекция щитовидной железы с последующей гормон-заместительной терапией левотироксина. В разные сроки после формирования послеоперационного гипотиреоза у них развиваются 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 установленная у них инсулинорезистентность значимо коррелировала с атерогенной дислипидемией. Для пациенток с гипотиреозом было характерно наличие стойких корреляционных связей между показателями метаболизма и функциональными печёночными пробами. Выявленные закономерности проверены многократным сравнением методом «подбора пар» с сопоставимыми по возрасту (в исследование были включены только женщины) пациентками с НАЖБП, но без признаков гипотиреоза, с одной стороны, и пациентками как без НАЖБП, так и без гипотиреоза – с другой.

Факт воспроизведения морфологической картины НАЖБП подтверждает участие первичного гипотиреоза в развитии и прогрессировании патологии печени в эксперименте с тиреоидэктомией у лабораторных животных с контрольными точками наблюдения в 4 и 8 недель после операции.

На светоптическом и ультраструктурном уровнях исследования в образцах ткани печени

выявлены ее типичные признаки – сочетание гидропической дистрофии, мелко- и крупнокапельного стеатоза, явлений гепатита и начальных проявлений фиброза. Структурными особенностями НАЖБП, развивающейся при гипотиреозе, является большая степень выраженности белковой дистрофии (зернистой, гидропической), чем жировой, а также минимальная активность гепатита с ранней трансформацией в фиброз.

Тем самым, с одной стороны, в эксперименте получены морфологические доказательства непосредственного участия «выпадения» функциональной активности щитовидной железы в процессах формирования НАЖБП (с учетом того, что морфофункциональные характеристики печени животных и человека не имеют принципиальных различий). С другой стороны, предложенный и апробированный нами принцип формирования НАЖБП у лабораторных животных может служить экспериментальной моделью заболевания для исследования лечебных воздействий (патент на изобретение №2600476). Тем более что, с точки зрения принципов медицины, основанной на доказательствах, по-настоящему эффективных препаратов для лечения НАЖБП в арсенале современного врача еще нет (Ивашкин В.Т. и др., 2016; Демченко О.С., 2017). А, следовательно, с учетом широкой распространенности НАЖБП в популяции, поиск путей действенного лечебного воздействия – актуальная задача теоретической и практической медицины, ее решению может способствовать разработанная нами экспериментальная модель заболевания.

Кроме того, **перспективы дальнейшей разработки темы** лежат в сфере изучения влияния эффективности/неэффективности гормон-заместительной терапии гипотиреоза на скорость формирования НАЖБП, ее проявлений, метаболических последствий и кардиоваскулярные риски, в том числе и в аспекте МС. Значение с практической точки зрения будет иметь изучение вопроса о предикторах формирования НАЖБП у больных сразу после операций на щитовидной железе. В их числе рационально рассмотреть сочетание избыточной массы тела, типа жирораспределения, полноту и скорость достижения компенсации тиреоидного статуса.

С этой точки зрения в перспективе просматривается возможность выработки конкретных рекомендаций по ведению больных с послеоперационным гипотиреозом, направленных на профилактику развития и прогрессирования НАЖБП.

Нельзя не упомянуть и теоретический аспект проблемы патогенетической взаимосвязи послеоперационного гипотиреоза и НАЖБП, а именно, «дублирование» эффектов инсулинорезистентности и дефицита тиреоидных гормонов с последующим развертыванием каскада биохимических превращений и исходом в цепь событий на уровне ткани печени «стеатоз + диспротеиноз → гепатит минимальной активности → фиброз». Это позволяет с новых позиций оценить механизмы формирования НАЖБП, в том числе и с точки зрения проблемы метаболического синдрома в целом.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом в 86,2% случаев формируется неалкогольная жировая болезнь печени, протекающая преимущественно в форме стеатогепатоза.

2. Неалкогольная жировая болезнь печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом характеризуется всеми типичными клинико-лабораторными и инструментальными признаками стеатогепатоза и протекает без отчётливых функциональных нарушений органа.

3. Неалкогольная жировая болезнь печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом отличается малосимптомным течением, развитием инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии, выраженность которых ассоциирована с индексом массы тела и типом жирораспределения.

4. Эксперимент с проведением тиреоидэктомии у лабораторных животных (крыс) через 4-8 недель воспроизводит макроскопические, микроскопические и ультрамикроскопические признаки неалкогольной жировой болезни печени. Её отличительными особенностями является сочетание мелкокапельной жировой и белковой (зернистой и гидропической) дистрофии, гепатита минимальной активности и ранних фиброзных изменений печени.

5. Клинико-экспериментальные данные, убедительно доказывая наличие причинно-следственных связей морфофункционального состояния печени и тиреоидного статуса, дают основания считать первичный (послеоперационный) гипотиреоз существенным независимым фактором развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени, что необходимо использовать для оптимизации лечебно-профилактических программ ведения больных с первичным гипотиреозом на всех этапах послеоперационного периода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Созданная, апробированная и защищенная патентом Российской Федерации модель экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени, воспроизведенная у лабораторных животных после тотальной тиреоидэктомии, может быть широко использована для исследования закономерностей течения данного заболевания и поиска путей его эффективной лекарственной терапии.

2. Принимая во внимание быстроту развития и выраженность морфофункциональных нарушений печени после оперативных вмешательств на щитовидной железе, лечебно-профилактические программы ведения женщин с послеоперационным гипотиреозом должны предусматривать адекватную заместительную терапию с достижением стойкого эутиреоза в кратчайшие сроки после хирургического лечения.

3. В программе диспансерного наблюдения женщин с послеоперационным гипотиреозом помимо обязательного систематического контроля тиреоидного статуса должен быть предусмотрен мониторинг параметров липидного (в первую очередь, уровня аполипопротеина В и индекса АпоВ/АпоА₁) и углеводного метаболизма (индекса инсулинорезистентности НОМО-IR), ультразвуковой картины гепатобилиарной системы. Особое внимание необходимо уделять формированию приверженности пациентов к лечению с целью поддержания стойкого эутиреоза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АлТ – аланинаминотрансфераза
АпоА₁ – аполипопротеин А₁
АпоВ – аполипопротеин В
АПФ – антигипертензивный фермент
АсТ – аспартатаминотрансфераза
В – вакуоли
Гамма-ГТ – гамма-глутамилтрансфераза
ГЛЮТ-4 – глюкозный транспортёр тип 4
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КА – коэффициент атерогенности
Кдр – коэффициент де Ритиса
ЛВ – липидные включения
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
М – митохондрия
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОБ – окружность бёдер
ОТ – окружность талии
Пк – пластинчатый комплекс
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
Т₃ – трийодтиронин
Т₄св. – тироксин свободный

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиротропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ЭР – эндоплазматический ретикулум

Я – ядро

Яд – ядрышко

ATF₆ – activating transcription factor 6 (активирующий фактор транскрипции 6)

CHOP – the transcription factor CCAAT/enhancer binding homologous protein (белок-регулятор транскрипции CHOP)

DGAT₂ – diacylglycerol acyltransferase 2 (диацилглицерол-ацилтрансфераза 2)

FATP – fatty acid transport protein (транспортные белки жирных кислот)

GRP 78 – glucose-regulated protein 78 (белок-регулятор глюкозы 78)

HbA1c – гликированный гемоглобин

HOMO-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (индекс инсулинорезистентности)

IRE 1 α – inositol-requiring enzyme 1 α (инозитол-зависимый фермент 1 α)

JNK – c-Jun N-terminal kinase (Jun-зависимая протеинкиназа)

L-FABP – liver-specific fatty acid-binding protein (белок, связывающий свободные жирные кислоты)

PERK – PKR-like ER kinase (ПКР-подобная киназа)

PGC-1 α – пролифератор пероксисом-1 α

PUMA – p53-upregulated modulator of apoptosis (белок-регулятор апоптоза, ассоциированный с p53)

SCD – Stearoyl CoA desaturase (ацетил-СoА-десатураза)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрикосов, А.И. Руководство по патологической анатомии [Текст] / А.И. Абрикосов. — Москва: Медицинская литература, 1957. — 636 с.
2. Ахмедов, В.А. Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / В.А. Ахмедов, О.В. Гаус // Доктор.Ру. — 2017. — Т. 131, № 2. — С. 11-14.
3. Балукова, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром [Текст] / Е.В. Балукова, Ю.П. Успенский // Поликлиника. Спецвыпуск: Гастроэнтерология. — 2014. — № 1. — С. 45-48.
4. Барамзина, С.В. Влияние дополнительной вакцинации взрослых на динамику показателей заболеваемости хронической HBV инфекцией и её исходы [Текст] / С.В. Барамзина, А.Л. Бондаренко // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 47-53.
5. Беловол, А.Н. Особенности прогрессирования метаболических нарушений во взаимосвязи с дисбалансом адипоцитокинов у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа [Текст] / А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова // *Juvenis scientia*. — 2017. — № 4. — С. 19-23.
6. Берестова, А.В. Некоторые аспекты резистентности к инсулину [Текст] / А.В. Берестова, Т.П. Некрасова, А.Б. Пономарев // Современная медицина: актуальные вопросы. — 2017. — Т. 54, № 1-2. — С. 33-42.
7. Бивалькевич, Н.В. Характеристика ploидности гепатоцитов крыс в условиях высокожирового рациона [Текст] / Н.В. Бивалькевич, Ю.К. Караман, Т.А. Гвозденко // Бюллетень СО РАМН. — 2012. — Т. 32, № 2. — С. 23-28.
8. Блинов, Д.В. Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Д.В. Блинов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2015. — Т.8, № 3. — С. 14-19.

9. Блок, Б. УЗИ внутренних органов [Текст] / Б. Блок — Москва: МЕД-пресс-информ, 2016. — 256 с.
10. Бобрик, М.И. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена, парадигмы и парадоксы [Текст] / М.И. Бобрик // Международный эндокринологический журнал. — 2015. — Т. 67, № 3. — С. 127-132.
11. Бобронникова, Л.Р. Метаболические эффекты и влияние адипоцитокинов на течение неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа [Текст] / Л.Р. Бобронникова, А.Н. Беловол // Евразийский союз ученых. — 2016. — № 28-1. — С. 15-17.
12. Бойцов, И.В. Исследование вегетативного баланса организма способом тестирования кожных симпатических реакций [Текст] / И.В. Бойцов // Современные технологии в медицине. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 104-109.
13. Бокова, Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клинико-патогенетические взаимосвязи [Текст] / Т.А. Бокова // Лечащий врач. — 2014. — № 5. — С. 64-68.
14. Буеверов, А.О. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, Е.Л. Буеверова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2015. — Т. 17, № 3. — С. 207-216.
15. Буеверов, А.О. Естественное течение и возможности терапии алкогольной болезни печени [Текст] / А.О. Буеверов // Высокотехнологическая медицина. — 2016. — Т. 3, № 1. — С. 18- 25.
16. Буеверов, А.О. Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальность / А.О. Буеверов // Доктор.Ру. — 2016. — № 2. — С. 57-64.
17. Буеверов, А.О. Перспективы клинического применения урсодезокси-холевой кислоты / А.О. Буеверов // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — № 5. — С. 18-24.
18. Васендин, Д.В. Метаболический симптомокомплекс и структурно-функциональные изменения в печени (научный обзор) [Текст] / Д.В. Васендин // Профилактическая и клиническая медицина. — 2015. — № 3. — С. 112-117.

19. Васендин, Д.В. Структурные изменения в печени при метаболическом синдроме [Текст] / Д.В. Васендин // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. — 2015. — Т. 22, № 4. — С. 20-27.

20. Взаимосвязь метаболического синдрома и его компонентов с инсулинорезистентностью и дисфункцией висцеральной жировой ткани у мужчин [Текст] / Ю.В. Лутов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 3. — С. 48-56.

21. Возможности дополнительной медикаментозной коррекции цитопротекторами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / М.Е. Стаценко [и др.] // Терапия. — 2017. — № 1. — С. 98-105.

22. Возможности применения антигипоксантажной и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени [Текст] / Ю.Г. Сандлер [и др.] // РМЖ. — 2016. — Т. 24, № 26. — С. 1815-1818.

23. Гаус, О.В. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом [Текст] / О.В. Гаус, В.А. Ахмедов // Казанский медицинский журнал. — 2014. — Т.95, № 1. — С. 71-74.

24. Голованова, Е.В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии [Текст] / Е.В. Голованова // Consilium Medicum. — 2014. — Т. 16, № 8. — С. 52-59.

25. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме [Текст] / М.А. Ливзан [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. — 2014. — № 1. — С. 44-48.

26. Демченко, О.С. Роль эссенциальных фосфолипидов в лечении неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / О.С. Демченко // Центральный научный вестник. — 2017. — Т. 2, № 7. — С. 5-7.

27. Джорупбекова, К.Ш. Оценка распространенности основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / К.Ш. Джорупбекова, Р.Б. Кы-

дыралиева, А.Т. Алтымышева // International scientific review. — 2016. — № 20. — С. 84-90.

28. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у детей [Текст] / Т.В. Строкова [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2016. — Т. 14, № 4. — С. 23-30.

29. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени / Е.В. Винницкая [и др.] // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85, № 2. — С. 27-31.

30. Драпкина, О.М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска [Текст] / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12, № 4. — С. 424-429.

31. Драпкина, О.М. Статины и неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / О.М. Драпкина, А.Г. Авилова // Атеросклероз и дислипидемии. — 2014. — № 1. — С. 31-35.

32. Ермолова, Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему [Текст] / Т.В. Ермолова, С.Ю. Ермолов, Е.Л. Беляева // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 37. — С. 24-33.

33. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии [Текст] / Р.И. Глушаков [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 1. — С. 77-84.

34. Звенигородская, Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений [Текст] / Л.А. Звенигородская // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 2. — С. 16-22.

35. Звенигородская, Л.А. Патогенетические и клинические особенности алкогольной и неалкогольной болезни печени [Текст] / Л.А. Звенигородская // Медицинский совет. — 2014. — № 13. — С. 40-45.

36. Звенигородская, Л.А. Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A_2 в сыворотке крови у больных

неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / Л.А. Звенигородская, Т.В. Нилова, А.В. Петраков // Поликлиника. — 2015. — Т. 1, № 5. — С. 48-52.

37. Звенигородская, Л.А. Современные аспекты неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом [Текст] / Л.А. Звенигородская, М.В. Шинкин // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2016. — № 2. — С. 23-28.

38. Зиматкин, С.М. Сравнительная анатомия печени и желчевыводящих путей человека и крысы [Текст] / С.М. Зиматкин, Н.И. Марковец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2016. — Т. 15, № 3. — С. 18-23.

39. К вопросу о дифференциальной диагностике алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / М.В. Кручинина [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2016. — № 7. — С. 36-45.

40. Карнейро де Мур, М. Неалкогольный стеатогепатит [Текст] / М. Карнейро де Мур // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 2. — С. 12-15.

41. Килейников, Д.В. Анализ распространенности патологии щитовидной железы в Тверском регионе [Текст] / Д.В. Килейников, А.Г. Иванов // Тверской медицинский журнал. — 2013. — № 1. — С. 38-46.

42. Килина, О.Ю. Актуальность совершенствования методов ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / О.Ю. Килина, Н.В. Ханарин, С.Н. Иванова // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. — 2015. — № 12. — С. 50-55.

43. Клинические особенности неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / А.А. Шиповская [и др.] // Journal of Biomedical Technologies. — 2016. — № 1. — С. 41-47.

44. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [Текст] / В.Т. Ивашкин [и др.] // Рос-

сийский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — № 2. — С. 24-42.

45. Комиссаренко, И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / И.А. Комиссаренко // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — № 34. — С. 22-26.

46. Комшилова, К.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция [Текст] / К.А. Комшилова, Е.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. — 2015. — Т. 12, № 2. — С. 35-39.

47. Королева, М.В. Алкогольный гепатит [Текст] / М.В. Королева, С.П. Некрасова // Лекарственный вестник. — 2017. — Т. 11, № 2. — С. 9-16.

48. Короткая, Н.Н. Роль печени в метаболическом синдроме [Текст] / Н.Н. Короткая, В.В. Бекезин // Смоленский медицинский альманах. — 2016. — № 3. — С. 14-18.

49. Костюкевич, О.И. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей [Текст] / О.И. Костюкевич, Н.А. Былова, А.С. Симбирцева // РМЖ. — 2016. — Т. 24, № 11. — С. 713-720.

50. Кропова, О.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: факторы риска и патогенетическая терапия [Текст] / О.Е. Кропова, Т.С. Шиндина, М.Л. Максимов // РМЖ. — 2016. — Т. 24, № 26. — С. 1801-1804.

51. Кузнецова, Е.И. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени в современной клинической практике [Текст] / Е.И. Кузнецова, Д.Н. Андреев // Справочник поликлинического врача. — 2016. — № 3. — С. 29-32.

52. Лаптева, Е.А. Молекулярно-генетические предпосылки коморбидности жировой болезни печени и патологии толстой кишки [Текст] / Е.А. Лаптева, И.В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2017. — Т. 13, № 1. — С. 29-34.

53. Логинов, А.С. Клиническая морфология печени [Текст] / А.С. Логинов, Л.И. Аруин. — Москва: Медицина, 1985. — 240 с.

54. Лубяко, Е.А. Метаболический синдром: современный взгляд [Текст] / Е.А. Лубяко // Вестник угроведения. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 154-158.

55. Лю, К.М. Коморбидное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени как фактор риска возникновения кардиальной патологии [Текст] / К.М. Лю // Пермский медицинский журнал. — 2017. — Т. 34, № 1. — С. 100-106.

56. Мадиярова, М.Ш. Лечение первичного гипотиреоза: нерешённые вопросы [Текст] / М.Ш. Мадиярова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2015. — Т. 11, № 1. — С. 22-34.

57. Маевская, М.В. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / М.В. Маевская, М.А. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26, № 4. — С. 55-61.

58. Махов, В.М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени — общность и различия [Текст] / В.М. Махов // Лечащий врач. — 2012. — № 7. — С. 22-28.

59. Махов, В.М. Алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени — учитываем и полостное пищеварение [Текст] / В.М. Махов, Т.В. Володина, А.С. Панфёров // РМЖ. — 2014. — Т. 22, № 20. — С. 1442-1447.

60. Меньков, А.В. Оптимизация результатов хирургического лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы [Текст] / А.В. Меньков // Медицинский альманах. — 2011. — № 5. — С. 140-144.

61. Моргунова, Т.Б. Гипотиреоз: начало заместительной терапии [Текст] / Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Терапия. — 2016. — № 6. — С. 68-70.

62. Моргунова, Т.Б. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения [Текст] / Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Медицинский совет. — 2016. — № 3. — С. 79-81.

63. Моргунова, Т.Б. Заместительная терапия гипотиреоза: факторы, влияющие на компенсацию [Текст] / Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2015. — Т. 11, № 2. — С. 56-60.

64. Мязин, Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии [Текст] / Р.Г. Мязин // Медицинский совет. — 2014. — № 13. — С. 18-21.
65. Найданова Э.Г. Основные направления в лечении неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Э.Г. Найданова, Н.М. Козлова // Вестник Бурятского государственного университета. — 2015. — № 12. — С. 123-129.
66. Нарушение углеводного обмена при неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Ф.Т. Мусаев [и др.] // Научные исследования. — 2016. — Т. 5, № 4. — С. 61-64.
67. Наумов, А.В. Гепатоцеллюлярный континуум: печень и не только [Текст] / А.В. Наумов, Ю.В. Седякина, В.С. Иванов // Амбулаторный прием. — 2015. — Т.1, № 2. — С. 12-16.
68. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней [Текст] / Ч.С. Павлов [и др.] // РМЖ. — 2010. — № 28. — С. 1742-1748.
69. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее редкие формы [Текст] / И.Л. Кляритская [и др.] // Крымский терапевтический журнал. — 2017. — № 1. — С. 41-46.
70. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / О.В. Тирикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2015. — Т. 132, № 1. — С. 30-36.
71. Неалкогольная жировая болезнь печени как новая компонента метаболического синдрома в свете современных методов диагностики [Текст] / Н.Л. Денисов [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 34-41.
72. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов) [Текст] / Л.Б. Лазебник [и др.] // Терапия. — 2016. — № 2 (6). — С. 6-18.
73. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Ф.Т. Мусаев [и др.] // Academy. — 2016. — Т. 7, № 4. — С. 36-37.

74. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения [Текст] / М.А. Ливзан [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. — 2014. — № 4. — С. 8-14.

75. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: особенности патогенеза и лечения [Текст] / Л.А. Звенигородская [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2017. — № 8. — С. 6-13.

76. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные концепции этиологии, патогенеза, диагностики и лечения [Текст] / С.П. Чавдар [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2017. — Т. 12, № 2. — С. 230-234.

77. Немцов, Л.М. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике при заболеваниях печени [Текст] / Л.М. Немцов // Здоровоохранение (Минск). — 2015. — № 4. — С. 26-34.

78. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / В.В. Цуканов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2015. — Т. 25, № 4. — С. 34-38.

79. Оковитый, С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени [Текст] / С.В. Оковитый, С.В. Радько // Доктор.Ру. — 2015. — Т. 113, № 12. — С. 30-33.

80. Особенности нарушений липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / А.Б. Кривошеев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. — 2016. — Т. 100, № 4. — С. 48-56.

81. Особенности неалкогольной жировой болезни печени у больных с сахарным диабетом 2 типа и ожирением [Текст] / А.С. Кузнецова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. — 2017. — № 1. — С. 80-84.

82. Павленко, О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / О.А. Павленко, Е.Н. Бабич, Т.С. Федоренко // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 2. — С. 76.

83. Пальгова, Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения [Текст] / Л.К. Пальгова // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. — 2014. — № 1. — С. 18-23.
84. Патогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии терапевтических заболеваний [Текст] / А.Ф. Вербовой [и др.] // *Университетская медицина Урала*. — 2017. — Т. 3, № 2. — С. 31-37.
85. Петунина, Н.А. Гипотиреоз [Текст] / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина // *РМЖ*. — 2013. — № 12. — С. 664.
86. Петунина, Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа [Текст] / Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова // *Медицинский совет*. — 2016. — № 4. — С. 92-95.
87. Печень как орган-мишень при метаболическом синдроме и липидном дистресс-синдроме [Текст] / Д.Ю. Сердюков [и др.] // — 2016. — Т. 67, № 4. — С. 37-44.
88. Плотникова, Е.Ю. Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Е.Ю. Плотникова, Т.Ю. Грачева, Е.А. Ержанова // *Лечащий врач*. — 2017. — № 2. — С. 32.
89. Подзолков, А.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоко-нормальный уровень ТТГ [Текст] / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2009. — Т. 5, № 2. — С. 4-16.
90. Подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / А.С. Тихомирова [и др.] // *РМЖ*. — 2017. — Т. 25, № 10. — С. 738-744.
91. Подымова, С.Д. Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / С.Д. Подымова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — № 5. — С. 74-82.
92. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (TNF, IL6) и их рецепторов (TNFRSF_{1A}, TNFRSF_{1B}, IL6R) и неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / Л.В. Топчиева [и др.] // *Труды Карельского научного центра Российской академии наук*. — 2017. — № 5. — С. 3-22.

93. Послеоперационный гипотиреоз [Текст] / В.Э. Ванушко [и др.] // Эндокринная хирургия. — 2009. — № 1. — С. 17-18.
94. Проблемы диагностики неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / О.В. Тирикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2015. — Т. 138, № 7. — С. 33-39.
95. Прокопьева, Т.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: обзор данных литературы за 6 лет [Текст] / Т.Н. Прокопьева, Т.Е. Степашина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2016. — Т. 15, № 6. — С. 112-114.
96. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Дальневосточном федеральном округе [Текст] / В.А. Невзорова [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2017. — Т. 10, № 1. — С. 57-65.
97. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 [Текст] / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2015. — № 6. — С. 31-41.
98. Ройтберг, Г.Е. Возможности эластометрии и биохимических маркеров в диагностике фиброза печени [Текст] / Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун // Медицинский альманах. — 2017. — Т. 46, №1. — С. 65-68.
99. Роль инсулинорезистентности в формировании дислипидемий у пациентов с дисфункциями щитовидной железы [Текст] / Д.М. Серкин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. — 2017. — № 1. — С. 1-10.
100. Сазонова, Е.Г. Адипонектин, тиреоидные дисфункции и хроническая болезнь почек [Текст] / Е.Г. Сазонова, Т.В. Мохорт // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. — 2017. — № 1. — С. 65-69.
101. Сафьянова, Т.В. Эпидемиологические аспекты острого и хронического гепатита В в Алтайском крае и России [Текст] / Т.В. Сафьянова, А.Я. Жукова // Медицинское обозрение. Наука и практика. — 2016. — Т. 5, № 1. — С. 8-11.

102. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности / И.Г. Бакулин [и др.] // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89, № 2. — С. 59-65.

103. Селивёрстов, П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике [Текст] / П.В. Селивёрстов // Архивъ внутренней медицины. — 2015. — № 1. — С. 19-26.

104. Селивёрстов, П.В. Роль митохондриальной цитопатии при стеатозе у больных неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / П.В. Селивёрстов, В.Г. Радченко // Эффективная фармакотерапия. — 2017. — № 16. — С. 16-24.

105. Семендяева, М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема [Текст] / М.Е. Семендяева // Клиническая практика. — 2012. — № 2. — С. 71-80.

106. Современная диагностика неалкогольной жировой болезни печени в клинике внутренних болезней [Текст] / Ф. Кузма [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. — 2016. — № 4. — С. 77-82.

107. Современные концепции патогенеза атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением и различными формами неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Н.Л. Денисов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2017. — Т. 12., № 1. — С. 57-62.

108. Современные представления о метаболическом синдроме с позиции кардиолога и гастроэнтеролога [Текст] / Л.Е. Смирнова [и др.] // Тверской медицинский журнал. — 2014. — № 2. — С. 14-24.

109. Соловьева, А.В. К вопросу о гепатобилиарной патологии при метаболическом синдроме [Текст] / А.В. Соловьева, И.С. Гуль // Мед. альманах. — 2015. — №1(36). — С. 66-69.

110. Степанов, А.Е. Анализ лечения гипертонической болезни у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями печени на амбулаторно-поликлиническом уровне [Текст] / А.Е. Степанов, Н.В. Страхова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2016. — № 66. — С. 38-42.

111. Стратификация кардиоваскулярного риска у лиц молодого возраста, страдающих эссенциальной гипертензией [Текст] / О.В. Маковеева [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2014. — Т. 48, № 4. — С. 58-61.

112. Струков, А.И. Патологическая анатомия: учебник [Текст] / А.И. Струков, В.В. Серов. — Москва: Литтерра, 2010. — 848 с.

113. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани [Текст] / Ч.С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 90.

114. Судаков, К.В. Адаптивный результат в функциональных системах организма [Текст] / К.В. Судаков // Успехи современной биологии. — 2009. — Т. 129, № 1. — С. 3-9.

115. Тишковский, С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа – звенья одного процесса [Текст] / С.В. Тишковский, Э.В. Давыдчик, Л.В. Никонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2016. — Т. 53, № 1. — С. 92-98.

116. Ткачук, В.А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину [Текст] / В.А. Ткачук, А.В. Воротников // Сахарный диабет. — 2014. — № 2. — С. 29-40.

117. Трухан, Д.И. Возможности гепатопротектора с пребиотическим действием в терапевтической практике [Текст] / Д.И. Трухан // Медицинский совет. — 2016. — № 9. — С. 64-69.

118. Фадеев, В.В. Гипотиреоз: типичные ошибки в практике врача-интерниста [Текст] / В.В. Фадеев, Ю.А. Мануйлова // Терапия. — 2015. — Т. 4, № 4. — С. 63-70.

119. Фендрикова, А.В. Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом солечувствитель-

ности [Текст] / А.В. Фендрикова, В.В. Скибицкий, Е.С. Гаркуша // Артериальная гипертензия. — 2016. — Т. 22, № 4. — С. 370-381.

120. Характеристика фактического питания у детей с неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / Павловская Е.В. [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2016. — Т. 14, № 4. — С. 65.

121. Христич, Т.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности медикаментозной коррекции [Текст] / Т.Н. Христич // Новости медицины и фармации. — 2014. — № 15. — С. 10-12.

122. Цанава, И.А. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / И.А. Цанава, Л.А. Шаронова, А.Ф. Вербовой // РМЖ. — 2017. — Т. 25, № 11. — С. 785-789.

123. Черкашина, Е.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение [Текст] / Е.А. Черкашина, Л.В. Петренко, А.Ю. Евстигнеева // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2014. — № 1. — С. 35-47.

124. Честнова, А.Ю. Содержание и структура гликогена в гепатоцитах нормальной и цирротической печени крысы и человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.03.04 [Текст] / Честнова Анна Юрьевна; [Место защиты: ФГБУН «Институт цитологии РАН»]. — Санкт-Петербург, 2016. — 24 с.

125. Чукаев, И.И. Комплаентность и возможности полнодозовых комбинированных гипотензивных препаратов [Текст] / И.И. Чукаев // Артериальная гипертензия. — 2012. — Т.18, № 1. — С. 46-52.

126. Шиповская, А.А. Клинические особенности неалкогольной жировой болезни печени в гендерном аспекте [Текст] / А.А. Шиповская, Н.А. Ларина, О.П. Дуданова // Journal of Biomedical Technologies. — 2016. — № 1. — С. 35-40.

127. Шульпекова, Ю.О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Ю.О. Шульпекова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — Т.22, №1. — С. 45-56.

128. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные

открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2 [Текст] / В.В. Цуканов [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2016. — Т. 9, № 2. — С. 17-27.

129. Якубовский, С.В. Малоинвазивная хирургия в лечении узлового зоба [Текст] / С.В. Якубовский, Г.Г. Кондратенко, Л.И. Данилова // Новости хирургии. — 2015. — Т. 23, № 2. — С. 209-216.

130. Янгуразова, А.Е. Комплексная ультразвуковая диагностика в оценке состояния печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне лечения [Текст] / А.Е. Янгуразова, М.Г. Тухбатуллин, З.М. Галеева // Практическая медицина. — 2016. — № 9. — С. 74-77.

131. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / P. Puri [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 46, № 4. — P. 1081-1090.

132. A new model for nonalcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet [Text] / J.N. Baumgardner [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2008. — Vol. 294, № 1. — P. 27-38.

133. A study of L-thyroxine replacement [Text] / J.R. Burnett [et al.] // N. Z. Med. J. — 1992. — Vol. 105, № 930. — P. 105-106.

134. Adiponectin as an independent predictor of the presence and degree of hepatic steatosis in the Dallas Heart Study [Text] / A.T. Turer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — № 97. — P. 982-986.

135. Aly, F.Z. Update on fatty liver disease and steatohepatitis [Text] / F.Z. Aly, D.E. Kleiner // Adv. Anat. Pathol. — 2011. — № 18. — P. 294-300.

136. Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / H. Mitsuyoshi [et al.] // Hepatol. Res. — 2009. — Vol. 39, № 4. — P. 366-373.

137. Appropriate replacement dose of thyroxine in primary hypothyroidism [Text] / H. Frey [et al.] // Acta Med. Scand. — 1987. — № 222. — P. 163-167.

138. Assessment nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score for staging and predicting outcome [Text] // X.X. Mi [et al.] // International journal of clinical and experimental medicine. — 2016. — Vol. 9, № 8. — P. 16146-16156.

139. Association between endotoxemia and histological features of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / Hiroyuki Kitabatake [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2017 — Vol. 23, № 4. — P. 712-722.

140. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / H.M. Patton [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — № 105. — P. 2093-2102.

141. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients [Text] / G. Targher [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2008. — № 68. — P. 481-484.

142. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese [Text] / C. Xu [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.) — 2011. — № 75. — P. 240-246.

143. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis [Text] / C. Lackner [et al.] // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48, № 5. — P. 821-828.

144. Bellentani, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease [Text] / S. Bellentani // Liver Int. — 2017 — № 37. — P. 81-84.

145. Brenta, G. A. View of Diabetes from the Thyroid Corner [Text] / G. Brenta // Thyroid International. — 2011. — № 3. — P. 2-15.

146. Brunt, E.M. Fatty liver disease: alcoholic and non-alcoholic [Text] / E.M. Brunt, B.A. Neuschwander-Tetri, A. Burt // Amsterdam: Elsevier. — 2012. — 1020 p.

147. Brunt, E.M. Nonalcoholic steatohepatitis [Text] / E.M. Brunt // Semin. Liver Dis. — 2004. — № 24. — P. 3-20.

148. Brunt, E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology [Text] / E.M. Brunt // Semin. Liver Dis. — 2001. — № 21. — P. 3-16.

149. Brunt, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pros and cons of histologic systems of evaluation [Text] / E.M. Brunt // International journal of molecular sciences. — 2016. — Vol. 17, № 1. — C. 97.

150. Byrne, C.D. NAFLD: a multisystem disease [Text] / C.D. Byrne, G. Targher // J. Hepatol. — 2015. — Vol. 62, № 1. — P. 47-64.

151. Cazanave, S. Mechanisms and clinical implications of hepatocyte lipoapoptosis [Text] / S. Cazanave, G. Gores // Clin Lipidol. — 2010. — Vol. 5, № 1. — P. 71-85.

152. Chang, M.L. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside [Text] / M.L. Chang // World journal of gastroenterology. — 2016. — Vol. 22, № 4. — P. 1461.

153. Characterization of lipid metabolism in a novel immortalized human hepatocyte cell line [Text] / C.J. Green [et al.] // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. — 2015. — Vol. 309, № 6. — P. 511-522.

154. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease [Text] / E.M. Brunt [et al.] // Mod. Pathol. — 2003. — № 16. — P. 49-56.

155. Costaining for keratins 8/18 plus ubiquitin improves detection of hepatocyte injury in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / C.D. Guy [et al.] // Hum. Pathol. — 2012. — № 43. — P. 790-800.

156. Cryptogenic cirrhosis in the region where obesity is not prevalent [Text] / H. Kojima [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 13. — P. 2080-2085.

157. Decreased hepatic triglyceride accumulation and altered fatty acid uptake in mice with deletion of the liver fatty acid-binding protein gene [Text] / E.P. Newberry [et al.] // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, № 51. — P. 51664-51672.

158. Diet-induced alterations in intestinal and extrahepatic lipid metabolism in liver fatty acid binding protein knockout mice [Text] / E.P. Newberry [et al.] // Mol. Cell. Biochem. — 2009. — № 326. — P. 79-86.

159. Diez, J.J. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy [Text] / J.J. Diez // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. — 2002. — Vol. 57, № 5. — P. 315-320.

160. Differential expression of lumican and fatty acid binding protein-1: new insights into the histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M. Charlton [et al.] // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49, № 4. — P. 1375-1384.

161. Differential pattern of lipid droplet-associated proteins and de novo perilipin expression in hepatocyte steatogenesis [Text] / B.K. Straub [et al.] // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 47, № 6. — P. 1936-1946.

162. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [Text] / European Association for the Study of the Liver [et al.] // *Obesity facts*. — 2016. — Vol. 9, № 2. — P. 65-90.

163. Effects of dietary fatty acids and cholesterol excess on liver injury: A lipidomic approach [Text] / G. Serviddio [et al.] // *Redox biology*. — 2016. — № 9. — P. 296-305.

164. Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism [Text] / A. Handisurya [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2008. — Vol. 69, № 6. — P. 963-969.

165. Electron microscopic findings in non-alcoholic fatty liver disease: is there a difference between hepatosteatosis and steatohepatitis? [Text] / E. Ahishali [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25, № 3. — P. 619-626.

166. Enhanced synthesis of saturated phospholipids is associated with ER stress and lipotoxicity in palmitate treated hepatic cells [Text] / A.K. Leamy [et al.] // *Journal of lipid research*. — 2014. — Vol. 55, № 7. — P. 1478-1488.

167. Eshraghian, A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review [Text] / A. Eshraghian, J.A. Hamidian // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — № 20. — P. 8102-8109.

168. Evaluation of Methionine Content in a High-Fat and Choline-Deficient Diet on Body Weight Gain and the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice [Text] / Chiba T. [et al.] // *PloS one*. — 2016. — Vol. 11, № 10. — P. 16-28.

169. Expression of perilipin and adipophilin in nonalcoholic fatty liver disease; relevance to oxidative injury and hepatocyte ballooning [Text] / H. Fujii [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2009. — Vol. 16, № 6. — P. 893-901.

170. Gene expression in human NAFLD [Text] / D. Greco [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2008. — Vol. 294, № 5. — P.1281-1287.

171. Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects [Text] / J. Westerbacka [et al.] // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56, № 11. — P. 2759-2765.

172. Gluco-lipidic indices in treated hypothyroidism associated with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / D.F. Mazo [et al.] // *Arq. Gastroenterol.* — 2011. — № 48. — P. 186-189.

173. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance [Text] / L.C. Groop [et al.] // *J. Clin. Investig.* — 1989. — № 84. — P. 205-213.

174. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement [Text] / Jonklaas J. [et al.] // *Thyroid*. — 2014. — Vol. 24, № 12. — P. 1670-1751.

175. Han, J. The role of ER stress in lipid metabolism and lipotoxicity [Text] / J. Han [et al.] // *Journal of lipid research*. — 2016. — Vol. 57, №. 8. — P. 1329-1338.

176. Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease: role of stearoyl-CoA desaturase [Text] / Z.Z. Li [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284, № 9. — P. 5637-5644.

177. Hepatocellular ballooning in NASH [Text] / S. Caldwell [et al.] // *J. Hepatol.* — 2010. — № 53. — P. 719-723.

178. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients [Text] / P. Bedossa [et al.] // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 56, № 5. — P. 1751-1759.

179. Hueston, W. Treatment of hypothyroidism [Text] W. Hueston // *American family physician*. — 2001. — № 64. — P. 1717-1724.

180. Impact of thyroid status and age on comprehensive geriatric assessment [Text] / S.O. Silva [et al.] // *Endocrine*. — 2014. — Vol. 47, № 1. — P. 255-265.

181. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study [Text] / G. Bedogni [et al.] // *Hepatology*. — 2007. — № 46. — P. 1387-1391.

182. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity [Text] / D.P. Koonen [et al.] // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56, № 12. — P. 2863-2871.

183. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity [Text] / J. Henao-Mejia [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 482, № 7384. — P. 179.

184. Inhibition of NLRP3 inflammasome by thioredoxin-interacting protein in mouse Kupffer cells as a regulatory mechanism for non-alcoholic fatty liver disease development [Text] / K. He [et al.] // *Gong. J. Oncotarget*. — 2017. — Vol. 6, № 8. — P. 37657-37672.

185. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis [Text] K. Yamaguchi [et al.] // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 45, № 6. — P. 1366-1374.

186. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: Sites and mechanisms [Text] / E. Bugianesi [et al.] // *Diabetologia*. — 2005. — № 48. — P. 634-642.

187. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-thought-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? [Text] / L. Carulli [et al.] // *Intern. Emerg. Med*. — 2013. — № 8. — P. 297-305.

188. Keratins let liver live: Mutations predispose to liver disease and crosslinking generates Mallory-Denk bodies [Text] / N.O. Ku [et al.] // *Hepatology*. — 2007. — № 46. — P. 1639-1649.

189. Koo, S.H. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis [Text] / S.H. Koo // *Clinical and molecular hepatology*. — 2013. — Vol. 19, № 3. — P. 210.

190. Law, K. Nonalcoholic fatty liver disease [Text] / K. Law, E.M. Brunt // *Clin. Liver Dis.* — 2010. — № 14. — P. 591-604.

191. Lee, R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphological screws on a hepatic rambler [Text] / R.G. Lee // *Hepatology*. — 1995. — № 21. — P. 1742-1743.

192. Lefkowitz, J.H. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis [Text] / J.H. Lefkowitz, J.H. Haythe, N. Regent // *Mod. Pathol.* — 2002. — № 15. — P. 699-704.

193. Liver fatty acid binding protein (L-Fabp) modulates murine stellate cell activation and diet-induced nonalcoholic fatty liver disease [Text] / A. Chen [et al.] // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57, № 6. — P. 2202-2212.

194. Maher, J.J. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis [Text] / J.J. Maher, P. Leon, J.C. Ryan // *Hepatology*. — 2008. — № 48. — P. 670-678.

195. Masarone, M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history [Text] / M. Masarone, L. Abenavoli, M. Persico // *Rev. Recent. Clin. Trials*. — 2014. — Vol. 9, № 3. — P. 126-133.

196. McCullough, A.J. The epidemiology and risk factors of NASH [Text] / A.J. McCullough // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 58, № 5. — P. 1644-1654.

197. Misra, S. Insulin resistance and hypothyroidism: a complex relationship in non-alcoholic fatty liver disease [Text] / S. Misra, B. Singh // *J. Indian Med. Assoc.* — 2013. — № 111. — P. 324-326.

198. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis [Text] / S.H. Caldwell [et al.] // *J. Hepatol.* — 1999. — № 31. — P. 430-434.

199. Mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / S.H. Caldwell [et al.] // Clin. Liver Dis. — 2004. — Vol. 8, № 3. — P. 595-617.

200. Mullur, R. Thyroid hormone regulation of metabolism [Text] / R. Mullur, Y.Y. Liu, G.A. Brent // Physiological reviews. — 2014. — Vol. 94, № 2. — P. 355-382.

201. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria [Text] / Z. Zhong [et al.] // Cell. — 2016. — Vol. 164, № 5. — P. 896-910.

202. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease [Text] / M. Gaggin [et al.] // Nutrients. — 2013. — Vol. 5, № 5. — P. 1544-1560.

203. Nonalcoholic fatty liver disease [Text] / E.M. Brunt [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. — 2015. — № 1. — P. 150-180.

204. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism [Text] / G.E. Chung [et al.] // J. Hepatol. — 2012. — № 57. — P. 150-156.

205. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss [Text] / J.B. Dixon [et al.] // Hepatology. — 2004. — Vol. 39, № 6. — P. 1647-1654.

206. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors [Text] / A. Eshraghian [et al.] // Arch. Iran Med. — 2013. — Vol. 16, № 10. — P. 584-589.

207. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome [Text] / A.J. Sanyal [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — № 98. — P. 2064-2071.

208. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities [Text] / A.J. Sanyal [et al.] // Gastroenterology. — 2001. — № 120. — P.1183-1192.

209. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens [Text] / E.M. Brunt [et al.] // Hum. Pathol. — 2004. — № 35. — P. 1070-1082.

210. Nonalcoholic fatty liver disease induced by noncanonical Wnt and its rescue by Wnt3a [Text] / S. Wang [et al.] // *FASEB J.* — 2015. — Vol. 29, № 8. — P. 3436-3445.

211. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States [Text] / R.J. Wong [et al.] // *Gastroenterology.* — 2015. — № 148. — P. 547-555.

212. Non-classic thyroid hormone signalling involved in hepatic lipid metabolism [Text] / A. Cordeiro [et al.] // *J. Endocrinol.* — 2013. — № 216. — P. 47-57.

213. Park, E.A. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription by thyroid hormone involves two distinct binding sites in the promoter [Text] / E.A. Park, D.C. Jerden, S.W. Bahouth // *Biochem. J.* — 1995. — № 309. — P. 913-919.

214. Perilipin discerns chronic from acute hepatocellular steatosis [Text] / L.M. Pawella [et al.] // *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 60, № 3. — P. 633-642.

215. Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / S. Tandra [et al.] // *J. Hepatol.* — 2011. — № 55. — P. 654-659.

216. Prevalence and follow up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentration in the elderly in the United Kingdom [Текст] / J.V. Parle [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1991. — Vol. 34, № 1. — P. 77-83.

217. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M.R. Pagadala [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2012. — № 57. — P. 528-534.

218. Rinella, M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [Text] / M.E. Rinella // *JAMA.* — 2015. — № 313. — P. 2263-2273.

219. Sevinc, A. Hypothyroidism masquerading as depression: the role of non-compliance [Text] / A. Sevinc, H. Savli // *J. Natl. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 96, № 3. — P. 379-382.

220. Silencing of hepatic fatty acid transporter protein 5 in vivo reverses diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and improves hyperglycemia [Text] / H. Doege [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283, № 32. — P. 22186-22192.

221. SIRT1 is a direct coactivator of thyroid hormone receptor β 1 with gene-specific actions [Text] / J. H. Suh [et al.] // *PloS one.* — 2013. — Vol. 8, № 7. — P. 13-26.

222. Structural and functional interaction of fatty acids with human liver fatty acid-binding protein (L-FABP) T94A variant [Text] / H. Huang [et al.] // *The FEBS journal.* — 2014. — Vol. 281, № 9. — P. 2266-2283.

223. Sumida, Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [Text] / Y. Sumida, A. Nakajima, Y. Itoh // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 2. — P. 475.

224. Targeted deletion of FATP5 reveals multiple functions in liver metabolism: alterations in hepatic lipid homeostasis [Text] / H. Doege [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130, № 4. — P. 1245-1258.

225. The Colorado thyroid disease prevalence study [Text] / G.J. Canaris [et al.] // *Arch. Internal Med.* — 2000. — № 160. — P. 526-534.

226. Tienhoven-Wind, L.J. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders [Text] / L.J. Tienhoven-Wind, R.P. Dullaart // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2015. — № 45. — P. 494-503.

227. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study [Text] / A. Bano [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101, № 8. — P. 3204-3211.

228. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects [Text] / Y. Tao [et al.] // *Endocr. Res.* — 2015. — № 40. — P. 74-78.

229. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [Text] / C.A. Rivera [et al.] // *J. Hepatol.* — 2007. — № 47. — P. 571-579.

230. Torres, D.M. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis [Text] / D.M. Torres, S.A. Harrison // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134, № 6. — P. 1682-1698.

231. Validation of the non-alcoholic fatty liver disease activity score [Text] / M. Hjelkrem [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2011. — Vol. 34, № 2. — P. 214-218.

232. VLDL triglyceride kinetics in lean, overweight, and obese men and women [Text] / B. Mittendorfer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — № 101. — P. 4151-4160.

233. Vonghia, L. Immunological mechanisms in the pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis [Text] / L. Vonghia, P. Michielsen, S. Francque // *Int. J. Mol. Sci.* — 2013. — № 14. — P. 19867-19890.

234. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: thyroid hormone receptors [Text] / F. Flamant [et al.] // *J. International Union of Pharmacology*. — 2006. — № 58. — P. 705-711.

235. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray [Text] / X. Feng [et al.] // *Mol. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 14, № 7. — P. 947-55.