

ЩЕЛОЧЕНКОВ Сергей Владимирович

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

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Тверь – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Джулай Галина Семеновна**

Научный консультант:

доктор биологических наук, профессор **Петрова Маргарита Борисовна**

Официальные оппоненты:

Максимов Валерий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры диетологии и нутрициологии

Винницкая Елена Владимировна, доктор медицинских наук, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая отделом гепатологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 27 апреля 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04, созданном на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук,
доцент

О.Д. Песков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время входит в число самых распространенных хронических заболеваний печени человека в мире, включая страны Европы, США и Россию. Согласно данным зарубежных авторов, распространенность НАЖБП составляет 10-30% в общей популяции населения Европы, при этом среди лиц с ожирением или сахарным диабетом частота встречаемости достигает 57-74% (Кузма Ф. и соавт., 2016; Шиповская А.А. и соавт., 2016; Вурне С.Д., Targher G., 2015; Bellentani S., 2017). Российское популяционное исследование DIREG 2 свыше 30 тысяч человек выявило НАЖБП у 27% обследованных, в том числе в форме стеатоза у 80,3%, неалкогольного стеатогепатита – у 16,8%, цирроза печени – у 2,9%. У лиц с ожирением распространенность НАЖБП была значительно выше (Звенигородская Л.А., 2015; Ивашкин В.Т. и соавт., 2016).

НАЖБП, являясь полиэтиологическим заболеванием, развивается при сахарном диабете, ожирении, применении полного парентерального питания и ряда лекарственных препаратов, а также при воздействии многочисленных иных факторов (Христич Т.Н., 2014; Селиверстов П.В., 2015; Максимов В.А. и соавт., 2016; Portillo-Sanchez P. et al., 2015; Perumpail V.J. et al., 2017). Ключевым механизмом развития НАЖБП, по мнению большинства авторов, выступает инсулинорезистентность, инициирующая каскад метаболических нарушений, приводящих к формированию стеатоза печени (первая стадия НАЖБП) с возможной дальнейшей прогрессией в стегепатит, стеатофиброз, цирроз и даже гепатоцеллюлярную карциному (Бакулин И.Г., Винницкая Е.В., 2016; Мусаев Ф.Т. и соавт., 2016; Звенигородская Л.А. и соавт., 2017; Banaszczak M., Stachowska E., 2017; Ohmi S., 2017).

К числу недостаточно изученных факторов, приводящих к НАЖБП, относится гипотиреоз, в первую очередь послеоперационный, возникающий в результате частичной или полной резекции щитовидной железы. Его распространенность в общей популяции составляет около 2%, а среди пожилых людей достигает 10-15% (Фадеев В.В., Мануйлова Ю.А., 2015; Udovcic M. et al., 2017).

До настоящего времени причинно-следственные отношения между дисфункцией щитовидной железы и развитием НАЖБП четко не определены, при том что оба заболевания имеют общие патогенетические «точки соприкосновения» через инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена, метаболический синдром и ожирение (Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В., 2017; Vano A. et al., 2016).

Цель исследования

Установить клинико-патогенетические особенности формирования 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, степени компенсации функций щитовидной железы 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 исследования

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 значимость работы

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

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

Практическая значимость работы

Создана и апробирована модель экспериментального гипотиреоза у лабораторных животных.

В разные сроки после формирования послеоперационного гипотиреоза описана морфологическая картина печени лабораторных животных на микроскопическом и ультрамикроскопическом уровнях, воспроизводящая картину жировой и белковой дистрофии органа, для экспериментального моделирования неалкогольной жировой болезни печени.

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 по принципу «случай-контроль»; выборе современных клинических и экспериментальных методов исследования и статистического анализа качественных и количественных параметров. Достоверность первичных материалов установлена их экспертной оценкой.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан и осуществлен дизайн клинической и экспериментальной частей исследования, выполнен критический анализ научных публикаций по теме диссертации. Им проведены клинико-anamnestические, 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%.

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.

Апробация работы

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 государственный 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, посвящённых 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, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Зарегистрирован 1 патент на изобретение.

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 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 235 источников, в том числе 130 отечественных и 105 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных. Дизайн исследования

Клиническая часть работы представляет обследование 170 пациентов-женщин, эксперимент выполнен на 40 лабораторных животных – белых крысах-самках.

Клиническая часть исследования выполнена по типу «случай-контроль».

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 (более 20 г чистого алкоголя в сутки) доз алкоголя (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.).

Всем пациентам измерены рост и масса тела, на основании которых рассчитан индекс массы тела (индекс Кетле). Из-за малочисленности 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.

Экспериментальная часть исследования основана на результатах эксперимента 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.

Животным I группы (исследовательская), была выполнена тотальная тиреоидэктомия. Животным, составившим II группу (контрольная), выполнялась мобилизация щитовидной железы, но без удаления органа.

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.

Методы исследования

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 из амбулаторных карт и имеющейся медицинской документации.

Всем пациентам выполнено антропометрическое исследование, включавшее в себя измерение роста, веса, окружности талии, бёдер, шеи. На основании антропометрических показателей были рассчитаны индекс массы тела по Кетле; индекс талия/рост; индекс талия/бёдра; содержание жира в организме.

Всем пациентом было выполнено комплексное лабораторное обследование, 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, аполипопротеин А₁, аполипопротеин В, общий белок, альбумин, аланинаминотрансфераза (АлТ), аспаратаминотрансфераза (АсТ), билирубин общий, билирубин непрямой, билирубин прямой, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c), инсулин.

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

Исследование микроструктурных изменений в печени производилось у всех экспериментальных животных. Забор материала производился после передозировки парами эфира, печень фиксировалась в 10% растворе нейтрального формалина индивидуально для каждого животного. Применялась стандартная методика проводки по спиртам возрастающей концентрации. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизон. Включения

гликогена выявляли при окраске нативных срезов кармином по Бесту, нейтральный жир – при окраске Суданом III.

Для объективной оценки активности НАЖБП в исследовании использована шкала активности НАЖБП (Ивашкин В.Т. и соавт., 2016). Стадии фиброза оценивались с применением шкалы фиброза при НАЖБП (Ивашкин В.Т. и соавт., 2016).

Для изучения ультраструктурных изменений в гепатоцитах животных обеих групп использованы методы электронной микроскопии. Изготовление образцов ткани печени выполнено по стандартным методикам.

Методы статистической обработки результатов

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 выборки, 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 $r \leq 0,29$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования

Антропометрические характеристики обследованных лиц

Сравнительный анализ антропометрических параметров в I, II и III группах обследованных демонстрирует ряд существенных отличий, определяемых величиной индекса массы тела. Для пациентов с $ИМТ \geq 25$ кг/м² характерно дисгармо-

ничное телосложение со значительным увеличением окружности талии по отношению к росту, высокое процентное содержание жира в организме, 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 андройдный тип жирораспределения (таблица 1).

Таблица 1 — Антропометрические характеристики обследованных лиц 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					

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

Биохимические показатели анализа крови,

характеризующие углеводный, липидный и белковый метаболизм

При оценке биохимических показателей крови, характеризующих углеводный, липидный и белковый метаболизм, выявлены существенные различия в сравниваемых группах, ассоциированные с ИМТ. Так, у женщин I группы с ИМТ ≥ 25 кг/м² в сравнении с группами II и III были значимо выше индекс инсулинорезистентности НОМО-IR, уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, аполипопротеина В (АпоВ), коэффициента атерогенности и индекса АпоВ/АпоА₁.

Уровень ЛПВП было значимо ниже в I группе, различий показателей белкового обмена в группах больных не выявлено (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели углеводного, белкового и липидного метаболизма у женщин 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
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				

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±0,19 ммоль/л; 0,37±0,09 ммоль/л; 0,33±0,11 ммоль/л (P=0,047) и 104,00±42,59 мг/дл; 96,78±39,48 мг/дл; 86,29±14,09 мг/дл (P=0,027) соответственно. Индекс АпоВ/АпоА₁ у пациентов с нормальной массой тела находился в пределах референсных значений, однако его показатели были значимо выше в группе I в сравнении с группами II и III (0,59±0,06; 0,57±0,13; 0,52±0,09; P=0,047).

Функциональные печёночные пробы

Оценка биохимических параметров крови, характеризующих функциональное состояние печени, у пациентов как с избыточной, так и с нормальной массой тела не выявила их существенных отклонений от референсных значений. Средние показатели сывороточных аминотрансфераз в подгруппах пациентов с избыточной массой тела оставались в пределах нормальных значений, однако в группе I они были значимо выше по сравнению с II и III группами (АсТ соответственно $22,94 \pm 7,62$ Е/л, $21,39 \pm 5,35$ 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 расчете коэффициента де Ритиса (АсТ/АлТ) значимые различия были выявлены только в подгруппах пациентов с избыточной массой тела ($1,11 \pm 0,28$; $1,18 \pm 0,13$; $0,96 \pm 0,15$; $P=0,041$).

Корреляционные связи метаболических показателей и функциональных печёночных проб

С целью выявления взаимосвязи между выявленными в I группе нарушениями углеводного и липидного метаболизма и функциональными параметрами печени выполнен парный корреляционный анализ.

Анализ парных корреляций выявил прямые и обратные связи средней и слабой силы преимущественно между липидными индексами (коэффициент атерогенности, коэффициент АпоВ/АпоА₁) и уровнем сывороточных аминотрансфераз (рисунки 1 и 2), коэффициентами де Ритиса и НОМО-IR, характеризующего инсулинорезистентность. 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 = $0,578$; $P=0,001$).

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; $P=0,028$).

Во II и III группах указанные парные корреляции характеризовались или очень слабой силой связи или являлись недостоверными.

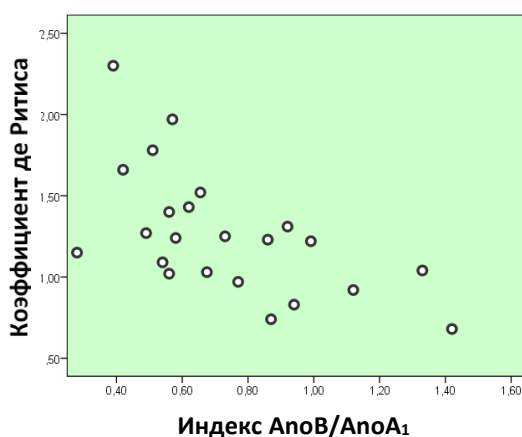


Рисунок 1 – Корреляция между коэффициентом де Ритиса и индексом АпоВ/АпоА₁ у женщин с послеоперационным гипотиреозом

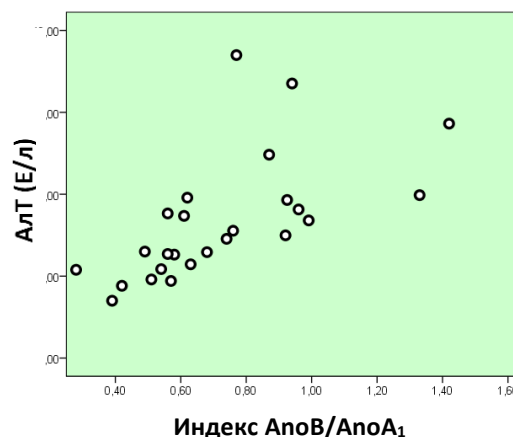


Рисунок 2 – Корреляция между уровнем АлТ и индексом АпоВ/АпоА₁ у женщин с послеоперационным гипотиреозом

Результаты экспериментального исследования

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, так же как и в исследовательской группе животных к концу 4 недели после тиреоидэктомии выявлено не было.

В исследовательской группе к 56-м суткам наблюдения 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.

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 на светооптическом и электронномикроскопическом уровнях отмечалась морфологическая картина, типичная для неизменённой печени.

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

В исследовательской группе животных к 4-й неделе после тиреоидэктомии в печени крыс обнаружено сочетание зернистой, гидрической и жировой дистрофии (мелкозернистый или пылевидный тип).

К концу 4-й недели эксперимента в ткани печени отмечались единичные фокусы воспалительной инфильтрации, чаще локализованные в перипортальной зоне и перивенулярно. Выявленная гистологическая картина характерна для хронического гепатита с минимальной активностью (рисунки 3а, 3б). Признаков фиброзирования печени к данному сроку наблюдения не выявлено.

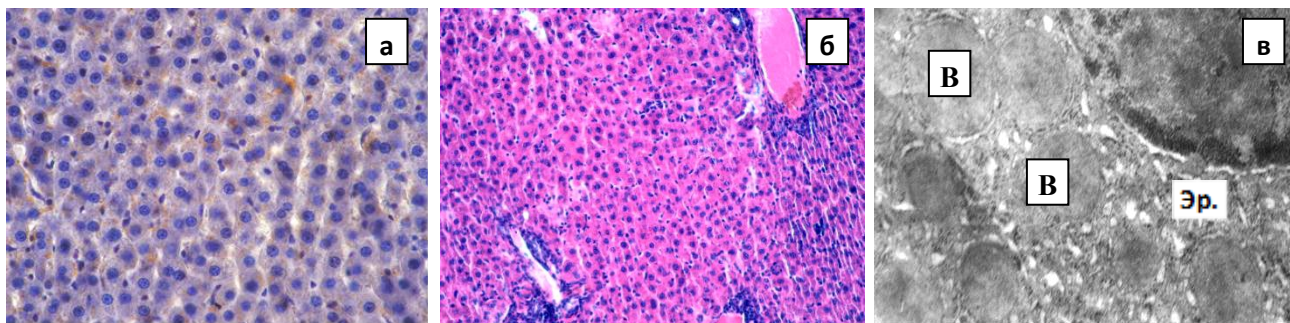


Рисунок 3 – Пылевидная жировая дистрофия гепатоцитов. Судан III. $\times 40$. (а). Периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты в печени. Гематоксилин и эозин. $\times 20$. (б). Вакуоли и расширенные цистерны эндоплазматического ретикулума. $\times 10000$. (в) Экспериментальная группа (28-й день).

По шкале НАЖБП патоморфологические изменения в печени соответствовали 4 баллам, т.е. пограничному значению выраженности.

На ультраструктурном уровне выявлено увеличение числа и размеров липидных включений. Имели место признаки внутриклеточного отёка (рисунок 3в): обилие вакуолей, сформированных в результате расширения цистерн эндоплазматического ретикулума («функциональная перегрузка» эндоплазматического ретикулума), набухание митохондрий, расширение их межмембранных пространств,

нечёткость контуров наружной мембраны, значительное уменьшение количества крист. Изменения ядер гепатоцитов проявлялись неровностью контуров, расширением перинуклеарных пространств, в ряде ядер отсутствовали ядрышки.

Морфологическая характеристика печени

исследовательской группы животных на 8-й неделе эксперимента

На 8-й неделе (56-й день) эксперимента морфологическая картина печени претерпевала ряд изменений в связи с прогрессированием дистрофических процессов. В большинстве образцов ткани печени выявлялась гидропическая дистрофия, более выраженная, чем к концу 4-ой недели наблюдения. На фоне большого количества гепатоцитов в состоянии пылевидного ожирения выявлялись единичные клетки с крупнокапельной жировой дистрофией. Жировая инфильтрация носила диффузный характер, при этом наиболее выраженные изменения наблюдались в центрлобулярной части (3-я зона по Rappaport) и уменьшались по направлению к периферии дольки (рисунок 4а). В большинстве препаратов отмечалась картина хронического гепатита с минимальной степенью активности. Выявлено расширение портальных трактов с формированием в отдельных полях зрения соединительнотканых тяжей, направленных от триад к центральной вене с умеренно выраженным перивенулярным склерозом (рисунок 4б). Обнаружено расширение центральных вен и прилежащих к ним синусоидов. 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 (рисунок 4в).

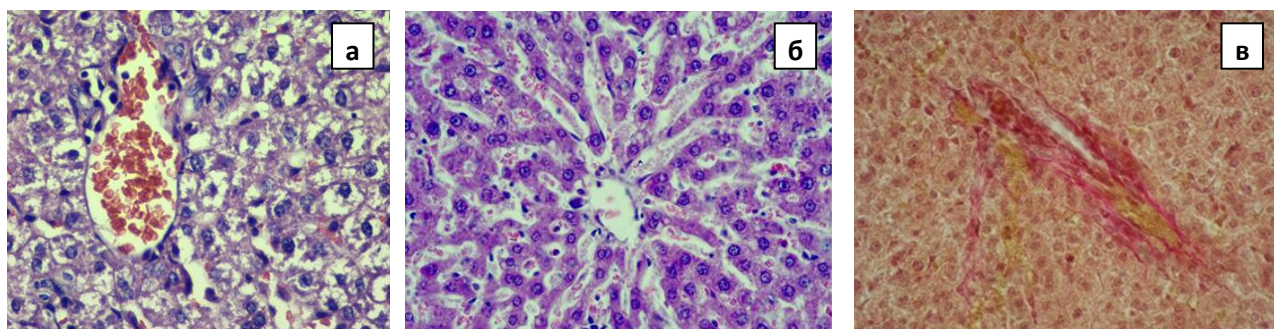


Рисунок 4 – Выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов (а).
Расширение синусоидных капилляров, явления эритростаза (б). Гематоксилин
и эозин. ×40. Участки фиброза печени (в). Пикрофуксин по Ван-Гизон. ×40.
Экспериментальная группа (56-й день).

Обнаруженные патоморфологические изменения по шкале НАЖБП соответствовали 5 баллам, т.е. демонстрировали степень пограничных значений.

На электронномикроскопическом уровне в 8-недельный срок эксперимента обнаруживалась частичная или полная деструкция органелл гепатоцитов, отёк митохондрий, лизис и деструкция их крист. Выявлялись значительные скопления крупных вторичных лизосом, сформировавшихся на месте деструктивно измененных электронноплотных митохондрий и фрагментов гранулярного эндоплазматического ретикулула. В цитоплазме гепатоцитов выявлялись липидные включения, которые заполняли большую часть объёма цитоплазмы клетки и деформировали ядро. В большинстве ядер гепатоцитов имели место участки расслоения и микронадрывы ядерной мембраны, хроматин занимал маргинальное положение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое клинико-экспериментальное исследование определило основные патогенетические механизмы, лежащие в основе НАЖБП на фоне послеоперационного гипотиреоза, ассоциированные с инсулинорезистентностью, атерогенной дислипидемией, гипоксией, лежащей в основе повышения проницаемости биологических мембран.

Патоморфологическая картина печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе по ключевым параметрам соответствует характеристикам 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, что позволяет рассматривать гепатопатию, ассоциированную с гипотиреозом, как отдельную форму поражения печени или вариант течения НАЖБП.

Таким образом, на различных уровнях организации биологических систем (клеточный, тканевой, органной/организменный) изучено морфофункциональное состояние печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе, определены ведущие патофизиологические механизмы, лежащие в основе структурных изме-

нений печени, установлены характерные патоморфологические признаки. Обобщённые данные, связывающие основные морфофункциональные изменения печени, и патогенетические механизмы их развития при послеоперационном гипотиреозе схематично представлены на рисунке 5.



Рисунок 5 – Основные морфофункциональные изменения печени, выявленные на различных уровнях организации биологических систем, и патогенетические механизмы, обусловленные послеоперационным гипотиреозом

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 гидropической) 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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Щелоченков, С.В.** Коморбидная патология органов пищеварения и неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / С.В. Щелоченков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (102). – С. 82.
2. **Щелоченков, С.В.** Неалкогольная жировая болезнь печени и патология органов пищеварения у женщин [Текст] / С.В. Щелоченков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 135.
3. **Щелоченков, С.В.** Патоморфологические особенности печени при экспериментальном послеоперационном гипотиреозе [Текст] / С.В. Щелоченков, Г.С. Джулай, М.Б. Петрова // Доктор.Ру. – 2015. – № 2-2 (103). – С. 7.
4. Морфологические характеристики поражения печени крыс при экспериментальной тиреоидэктомии [Текст] / **С.В. Щелоченков** [и др.] // **Врач-аспирант.** – 2015. – Т. 73, № 6.1. – С. 201-208.
5. Джулай, Г.С. Экспериментальная посттиреоидэктомическая жировая болезнь печени у крыс [Текст] / Г.С. Джулай, **С.В. Щелоченков**, М.Б. Петрова // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2016. – № 2 (126). – С. 35-39.
6. Джулай, Г.С. Нарушения микробиоты желудочно-кишечного тракта при коморбидном течении неалкогольной жировой болезни печени и воспалительных заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны [Текст] / Г.С. Джулай, **С.В. Ще-**

- лоченков** // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2 (126). – С. 117-118.
7. Петрова, М.Б. Патоморфологическая характеристика печени крыс в условиях экспериментального послеоперационного гипотиреоза [Текст] / М.Б. Петрова, **С.В. Щелоченков**, Г.С. Джулай // Морфология. – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 161.
 8. Джулай, Г.С. Микробиота желудочно-кишечного тракта в развитии неалкогольной жировой болезни печени (Обзор литературы) [Текст] / Г.С. Джулай, **С.В. Щелоченков** // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 36-41.
 9. Щелоченков, С.В. Патоморфологическая характеристика печени крыс в условиях экспериментального послеоперационного гипотиреоза [Текст] / **С.В. Щелоченков** // В сборнике: Молодёжь и медицинская наука: материалы III межвузовской научно практической конференции молодых учёных. ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России. – 2015. – С. 351-352.
 10. Особенности патоморфологической картины печени крыс в условиях экспериментального послеоперационного гипотиреоза [Текст] / **С.В. Щелоченков** [и др.] // В книге: Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». – 2016. – С. 261.
 11. Морфологические изменения печени крыс, воспроизводящие картину неалкогольной жировой болезни печени в условиях экспериментального послеоперационного гипотиреоза [Текст] / **С.В. Щелоченков** [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 14-19.
 12. **Щелоченков, С.В.** Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом [Текст] / С.В. Щелоченков // Верхневолжский медицинский журнал. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 30-36.

13.Способ моделирования неалкогольной жировой болезни печени у крыс : пат. 2600476 Рос. Федерация: МПК51 G 09 B 23/28 / **С.В. Щелоченков**, Г.С. Джулай, М.Б. Петрова, Т.Д. Эшонова; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. – № 2015130985/14; заявл. 24.07.2015; опубл. 20.10.2016, Бюл. № 29. – 6 с.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АлТ – аланинаминотрансфераза

АпоА₁ – аполипопротеин А₁

АпоВ – аполипопротеин В

АсТ – аспартатаминотрасфераза

В – вакуоли

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭР – эндоплазматический ретикулум

НвА_{1с} – гликированный гемоглобин

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

