

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

MORBID ANATOMY

УДК 616.01/-099
doi:10.21685/2072-3032-2022-4-9

Патоморфология печени при гипо- и гипертиреозе (обзор литературы)

М. Г. Федорова¹, Е. В. Комарова², М. Н. Семина³, Н. О. Цыплихин⁴

^{1,2,3,4}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹fedorovamerry@gmail.com, ²ekaterina-log@inbox.ru,

³mariysemina@gmail.com, ⁴cyplikhin@mail.ru

Аннотация. Щитовидная железа является эндокринным органом, продуктом которой являются йодсодержащие гормоны – трийодтиронин и тироксин. Нарушение концентрации йодтиронинов в плазме крови может повлечь за собой возникновение патологических процессов в других органах, в частности печени. Гипотиреозное состояние приводит к снижению синтетической функции печени, ухудшает течение метаболического синдрома, приводя к развитию неалкогольной жировой болезни печени, морфологически проявляющейся стеатогепатитом с минимальными изменениями. При гипертиреозе, помимо аутоиммунного и лекарственного гепатита, встречаются холестатическая и гепатитная формы поражения печени. Холестатическое поражение заключается в развитии центрлобулярного внутригепатоцитарного холестаза, клинически и лабораторно проявляющегося развитием холестатического синдрома. Гепатитное поражение печени проявляется развитием клинических, лабораторных и морфологических признаков острого гепатита. В обзоре приведена актуальная на сегодня информация о биохимии, теориях развития, патогенезе и патоморфологии патологий печени, возникающих при патологиях щитовидной железы, сопровождающихся гипо- и гипертиреозом. Представлены данные как клинических, так и экспериментальных исследований.

Ключевые слова: щитовидная железа, печень, гипертиреоз, гипотиреоз, морфология, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатит

Для цитирования: Федорова М. Г., Комарова Е. В., Семина М. Н., Цыплихин Н. О. Патоморфология печени при гипо- и гипертиреозе (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 4. С. 84–96. doi:10.21685/2072-3032-2022-4-9

Liver pathology in hypo- and hyperthyroidism (literature review)

M.G. Fedorova¹, E.V. Komarova², M.N. Semina³, N.O. Tsyplikhin⁴

^{1,2,3,4}Penza State University, Penza, Russia

¹fedorovamerry@gmail.com, ²ekaterina-log@inbox.ru,

³mariysemina@gmail.com, ⁴cyplikhin@mail.ru

© Федорова М. Г., Комарова Е. В., Семина М. Н., Цыплихин Н. О., 2022. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. The thyroid gland is an endocrine organ, the product of which are iodine-containing hormones - triiodothyronine and thyroxine. Violation of the concentration of iodothyronines in the blood plasma can lead to the occurrence of pathological processes in other organs, in particular, the liver. The hypothyroid state leads to a decrease in the synthetic function of the liver, worsens the course of the metabolic syndrome, leading to the development of non-alcoholic fatty liver disease, morphologically manifested as steatohepatitis with minimal changes. In hyperthyroidism, in addition to autoimmune and drug-induced hepatitis, there are cholestatic and hepatitis forms of liver damage. Cholestatic lesion consists in the development of centrilobular intrahepatocyte cholestasis, clinically and laboratory manifested by the development of cholestatic syndrome. Hepatitis liver damage is manifested by the development of clinical, laboratory and morphological signs of acute hepatitis. The review provides up-to-date information on biochemistry, theories of development, pathogenesis and pathomorphology of liver pathologies that occur in thyroid gland pathologies accompanied by hypo- and hyperthyroidism. Data from both clinical and experimental studies are presented.

Keywords: thyroid gland, liver, hyperthyroidism, hypothyroidism, morphology, non-alcoholic fatty liver disease, hepatitis

For citation: Fedorova M.G., Komarova E.V., Semina M.N., Tsyplikhin N.O. Liver pathology in hypo- and hyperthyroidism (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2022;(4):84–96. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2022-4-9

Введение

Щитовидная железа – это железа внутренней секреции, продуцирующая йодсодержащие гормоны. Йодтиронины ответственны за активацию метаболизма во всех клетках организма посредством стимуляции синтеза РНК и соответствующих протеинов. При нарушении выработки тиреоидных гормонов щитовидной железой возникают синдромы гипертиреоза или гипотиреоза. Печень является одним из органов, реагирующих на изменение концентрации в крови гормонов щитовидной железы. Реакции могут быть столь выраженными, что возможно возникновение в печени стойких патоморфологических изменений [1, 2].

Изучение воздействия гипо- и гипертиреоза на печень является важной и актуальной темой, поскольку заболевания печени и щитовидной железы являются широко распространенными во всем мире, а возникновение патологии в щитовидной железе может повлиять на появление нового заболевания или ухудшение течения уже имеющегося заболевания печени. Изучение патоморфологических изменений в печени при дисфункциях щитовидной железы позволит не только улучшить знание патофизиологических механизмов их развития, но и помочь в разработке новых методов их терапии [1].

Влияние гипотиреоза на формирование патологий печени

Гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин) регулируют все виды обмена веществ в организме: газообмен и утилизацию кислорода тканями, реакции окисления и работу всех ферментных систем в клетках, основной обмен, терморегуляцию и т.д. При снижении уровня тиреоидных гормонов в плазме крови активность всех вышеперечисленных процессов также уменьшается. Замедляются процессы ассимиляции и диссимиляции белков, нарушается синтез гликозаминогликанов, сопровождаемый накопле-

нием в тканях муцина, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, что усиливает гидрофильность тканей, изменяет ее структуру и приводит к развитию микседемы [1, 2].

В нормальных условиях печень является основным местом метаболизма холестерина и триглицеридов. При этом гормоны щитовидной железы играют большую роль в липидном обмене в печени. Тиреоидные гормоны стимулируют появление на поверхности гепатоцитов рецепторов липопротеинов низкой плотности и повышение активности гиполипидемических ферментов в цитоплазме печеночных клеток. Также гормоны щитовидной железы увеличивают экспрессию аполипопротеина A1 – основного компонента липопротеинов высокой плотности. Все эти эффекты приводят к снижению уровня липопротеинов низкой плотности в крови [3, 4].

У пациентов с гипотиреозом частой находкой является повышение сывороточных «печеночных» ферментов и повышение уровня липопротеинов низкой плотности, что говорит о нарушении синтетической функции гепатоцитов. Кроме того, сниженный уровень тиреоидных гормонов может быть одним из факторов развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [3–11].

Неалкогольная жировая болезнь печени – это форма стеатогепатоза, возникающая у людей, не злоупотребляющих алкоголем. Распространенность данной патологии среди населения стран Европы составляет 10–30 %, а у лиц с ожирением или сахарным диабетом частота встречаемости составляет 57–74 %. В Российской Федерации НАЖБП выявляется у 26,1 % населения, среди них цирроз печени обнаруживается у 3 % пациентов, стеатоз – у 79,9 %, стеатогепатит – у 17,1 %. Среди людей до 48 лет НАЖБП отмечается у 15 %, свыше 48 лет – у 37,4 % [12–14].

На сегодня имеется четыре теории, объясняющих патогенетические механизмы влияния сниженного уровня тиреоидных гормонов в крови на развитие НАЖБП:

- 1) ассоциация гипотиреоза с дислипидемией;
- 2) потенцирование тиреоидными гормонами в гепатоцитах липолиза посредством липофагии и деградации липидов в лизосомах, что ведет к накоплению в ткани печени триглицеридов [15, 16];
- 3) развитие вследствие гипотиреоза инсулинорезистентности, приводящей к усиленному липогенезу и накоплению жирных кислот в гепатоцитах;
- 4) повышенный синтез фактора некроза опухоли и лептина, возникающий как следствие снижения концентрации тиреоидных гормонов в плазме крови [17] и приводящий к развитию в ткани печени хронического воспаления [18].

Изучение патогенеза и морфологии НАБЖ актуально не только в силу распространенности, но и по причине разработки новых методов лечения данного заболевания [19–25].

Морфология печени при гипотиреозе

Проведенные исследования по изучению биоптатов печени людей с НАБЖП и гипотиреозом не выявили связи между степенью морфологических изменений в органе и уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке крови [19]. Однако в эксперименте на крысах неоднократно воспроизводились из-

менения в цито- и гистоархитектонике печени при посттиреоидэктомическом гипотиреозе. Так, при удалении щитовидной железы у грызунов в первые 7 сут уже определяются гиперемия сосудов, стаз в капиллярах, сладж эритроцитов, диапедезные кровоизлияния и отек рыхлой волокнистой соединительной ткани (РВСТ) вокруг центральной вены. На 14-е сут наблюдается вакуолизация цитоплазмы отдельных гепатоцитов; происходит развитие гидропической дистрофии. Также происходит распространение отека на перисинусоидальные, портальные и перипортальные зоны. На 21-е сут отек охватывает все дольки печени, в перисинусоидальных и перивенулярных пространствах также обнаруживается отечная жидкость; усиливается полнокровие органа. Гидропическая дистрофия охватывает всю паренхиму печени, при этом в тканях обнаруживаются очаговые лимфоцитарные инфильтраты. На 28-е сут некоторые гепатоциты изменяются в результате развития в них баллонной дистрофии, в тканях определяются очаги колликвационного некроза и плазмолиза. Повышается площадь распространения лимфоцитарных инфильтратов. К этому сроку происходят структурные перестройки в стромальной РВСТ: происходит дезорганизация ткани с повышением содержания в ней гликозаминогликанов. К 35-м и 45-м сут в тканях печени прооперированных животных, кроме усиления сосудистых нарушений и отека, возникают полости, заполненные отечной жидкостью. Происходит атрофия паренхиматозных клеток, истончение балок. В это время обнаруживаются поля светлых гепатоцитов [26]. Через 8 недель от момента операции наблюдается возникновение очаговых некрозов гепатоцитов. Среди клеток печени с пылевидной жировой дистрофией выявляются клетки с полностью развившейся липидной каплей, оттесняющей цитоплазму и ядро на периферию. Отмечается увеличение содержания лимфоцитов в ткани печени; происходит трансформация стеатоза в стеатогепатит и стеатофиброз. Окраска по Ван – Гизону обнаруживает разрастание соединительной ткани с утолщения стромы, формирование соединительнотканых тяжей из триад к центральной вене.

Таким образом, экспериментальные данные показывают, что при недостатке тиреоидных гормонов у грызунов, подвергшихся тотальной тиреоидэктомии, в печени возникает морфологическая картина стеатогепатита с минимальной активностью, характерной также для метаболического синдрома [27, 28].

Патология печени при тиреотоксикозе

Гипертиреозидизм – состояние, характеризующееся повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови. Данный патологический процесс затрагивает все органы и системы, в особенности глазные яблоки и их вспомогательный аппарат, сердечно-сосудистую и нервную системы, желудочно-кишечный тракт и т.д. [29–32]. Повышенный синтез гормонов щитовидной железы приводит к разобщению в клетках процессов окислительного фосфорилирования и повышению их потребности в кислороде. При этом повышенная интенсивность окислительных процессов вызывает уменьшение синтеза макроэргических фосфорных соединений, что приводит к преобладанию в организме процессов диссимиляции – повышению уровня распада белков, усилению утилизации липидов из жировых депо, понижению количества гликогена в миоцитах и гепатоцитах, нарушению баланса калия и витаминов,

увеличению проницаемости сосудистой стенки и, как следствие, тканевой гипоксии. В результате системного метаболического сдвига происходят снижение массы тела и развитие дистрофических изменений в органах [2].

При гипертиреозе заболевания печени делятся на три подгруппы:

- 1) лекарственные гепатиты, возникающие при использовании тиреостатиков;
- 2) сопутствующие аутоиммунные гепатиты;
- 3) патология печени как непосредственное проявление тиреотоксикоза.

Гепатопатии при гипертиреозе делятся на два типа: холестатическую и гепатитную [3, 33–35].

При холестатической патологии печени отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы, уровня гаммаглутамилтранспептидазы и билирубина, указывающее на холестаза. Повышенная щелочная фосфатаза в сыворотке наблюдается у 64 % пациентов с тиреотоксикозом, гамма-глутамилтранспептидазы – у 17 % и билирубина у 5 % больных. Гистологически в случае холестатической патологии печени, помимо неспецифических изменений, выявляется центрилобулярный внутригепатоцитарный холестаза [3, 20, 21, 36].

Гепатитный тип характеризуется возникновением тиреотоксического гепатита при повышенном синтезе тиреоидных гормонов. Данный патологический процесс характеризуется хроническим воспалением, в ряде случаев переходящим в цирроз печени. Повреждение гепатоцитов при избыточном синтезе тиреоидных гормонов происходит в результате гипоксии, ускоренного апоптоза и повышенной восприимчивости к окислительному стрессу [37–45].

В литературе описаны случаи возникновения печеночной недостаточности на фоне клинически выраженного тиреотоксикоза [46–51]. В этих случаях постановка диагноза выполнялась на основании клинических и лабораторных данных. Зависимость степени морфологических изменений в печени при тиреотоксическом гепатите от уровня тиреоидных гормонов в плазме крови у человека в литературе не описана [19], однако такие данные были получены в ходе экспериментального исследования на грызунах.

Морфологические изменения в печени на фоне гипертиреоза

Экспериментальное исследование на грызунах заключалось в формировании у крыс гипертиреоидного состояния и в дальнейшем изучении гистологического строения печени. После ежедневного введения крысам L-тироксина в дозе 1,6 мг на 1 кг массы в печени животных происходят следующие изменения. На 7-е сут эксперимента изменения в печени сходны с таковыми при экспериментальном гипотиреозе – сосудистые нарушения, заключающиеся в неравномерном полнокровии центральных вен и синусоидных капилляров, перипортальный и центрлобулярный отек стромы. В сосудах наблюдаются стаз крови и сладжирование эритроцитов. В эти сроки в строме печени вокруг центральных вен и перипортальных зонах определяются очаги начинающегося отека. На 14-е сут с момента начала эксперимента сосудистые нарушения приобретают диффузный характер, при этом стенки артерий подвергаются плазматическому пропитыванию, а эндотелиоциты находятся в состоянии дистрофических изменений. Усиливается выраженность отека, при этом отечная жидкость в большом количестве накапливается

в перисинусоидальных, портальных и перипортальных пространствах. Отек сопровождается набуханием основного аморфного вещества соединительной ткани и коллагеновых волокон, при этом при окраске препаратов толуидиновым синим метакромазии не наблюдается. В паренхиме печени обнаруживаются очаги гидропической дистрофии, морфологически представленной вакуолизацией цитоплазмы отдельных гепатоцитов. Изменения паренхимы выявляются преимущественно в III зоне ацинусов. На 21-е сут в печени сохраняются сосудистые изменения и усиливается степень отека тканей. Продолжается накопление отечной жидкости в перивенулярных и перисинусоидальных зонах. В участках отека тканей выявляются набухание и распад основного аморфного вещества соединительной ткани с высвобождением и накоплением гликозаминогликанов; при окраске толуидиновым синим выявляется метакромазия. В строме органа выявляются инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов и располагающиеся периваскулярно. В паренхиме гидропическая дистрофия становится диффузной и распространяется на III, II и частично I зоны ацинусов. В отдельных гепатоцитах наблюдается развитие баллонной дистрофии, приводящей к коликвационному некрозу клетки. На периферии долек, в I зоне ацинуса, выявляется уменьшение количества и снижение активности пролиферирующих гепатоцитов, при этом такие клетки увеличиваются в размерах, в них увеличивается ядро или, в ряде клеток, появляется дополнительное ядро. На 28-е сут от начала эксперимента отек распространяется на всем протяжении органа, но наиболее выражен в перисинусоидальных пространствах, вокруг центральных вен и в области триад. Наблюдаются многочисленные очаги плазмо- и цитолиза. Увеличивается количество лимфоцитарных инфильтратов, при этом круглоядерный инфильтрат располагается как в строме, так и в просветах синусоидальных капилляров. На 35-е сут нарастает степень сосудистых нарушений. Перисинусоидальные пространства резко расширены за счет интенсивного отека. Печеночные балки подвергаются истончению и атрофии. Нарастает интенсивность сосудистых нарушений. В печеночной паренхиме наблюдаются тяжелые дистрофические и деструктивные изменения: увеличение количества очагов цитолиза, появление на месте очагов коликвационного некроза гепатоцитов полостей, заполненных жидкостью, между которыми обнаруживаются увеличенные печеночные клетки округлой формы со светлой цитоплазмой и пикнотичными ядрами. Такие клетки характерны для III зоны ацинусов. На 45-е сут печень представлена множеством полостей разных размеров и форм. Между полостями выявляются гепатоциты со светлой цитоплазмой, а также с признаками некробиоза и некроза. Наблюдаются тяжелый отек стромы и паренхимы, многочисленные очаги плазмолиза и цитолиза гепатоцитов. Выявляются многочисленные очаги лимфоидной инфильтрации. Вокруг очагов некроза отмечается пролиферация гепатоцитов.

Данный опыт, а также ряд аналогичных экспериментов, показывает, что при гипертиреозе у крыс в печени происходит формирование деструктивных изменений, характерных для острого гепатита [52].

Заключение

Таким образом, имеющаяся в настоящее время доступная литература имеет следующие данные о патофизиологических и морфологических проявлениях гипо- и гипертиреоза в печени:

1. Сниженный уровень гормонов щитовидной железы приводит к формированию неалкогольной жировой болезни печени. Механизм развития данного патологического процесса связан не только с непосредственным воздействием на паренхиму печени, но и с участием гипотиреоза в формировании метаболического синдрома. Характерно изменение стромы печени при гипотиреозе, заключающееся в ослизнении соединительной ткани.

2. Повышенный уровень гормонов щитовидной железы приводит к формированию в печени деструктивных изменений, характерных для острого гепатита, что сопровождается печеночной недостаточностью и переходом процесса в цирроз печени.

Список литературы

1. Пархоменко Л. К., Ещенко А. В. Патология пищеварительной системы у детей и подростков с заболеваниями щитовидной железы // *Здоровье ребенка*. 2010. № 5. С. 126–130.
2. Хворостинка В. Н., Лесовой В. Н., Моисеенко Т. А. Клиническая эндокринология. Харьков : Факт, 2008. 543 с.
3. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // *Quart J Med*. 2002. Vol. 95 (9). P. 559–569.
4. Targher G., Montagnana M., Salvagno G., Moghetti P., Zoppini G., Muggeo M., Lippi G. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients // *Clinical Endocrinology*. 2008. Vol. 68 (3). P. 481–484.
5. Laycock M. A., Pascuzzi R. M. The neuromuscular effects of hypothyroidism // *Semin Neurol*. 1991. Vol. 11 (3). P. 288–294. doi:10.1055/s-2008-1041234
6. Handzlik-Orlik G., Krysiak R., Kędzierski L., Okopień B. Endocrine abnormalities in liver diseases // *Przegl Lek*. 2016. Vol. 73 (5). P. 324–333.
7. Xu C., Xu L., Yu C., Miao M., Li Y. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2011. Vol. 75 (2). P. 240–246.
8. Калинин А. В., Такмулина Г. М. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени // *Актуальные проблемы медицины*. 2009. № 12 (67). С. 5–10.
9. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н., Петренко В. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 2. С. 93–97.
10. Балукова Е. В., Успенский Ю. П. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // *Поликлиника*. 2014. № 2. С. 45–48.
11. Бокова Т. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клинико-патогенетические взаимосвязи // *Лечащий врач*. 2014. № 5. С. 64–68.
12. Nehra V., Angulo P., Buchman A. L. [et al.]. Nutritional and metabolic considerations in the etiology of nonalcoholic steatohepatitis // *Digestive Diseases and Sciences*. 2001. Vol. 46, № 11. P. 2347–2352.
13. Kotronen A., Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008. Vol. 28 (1). P. 27–38.
14. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология: руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 800 с.
15. Sinha R. A., You S. H., Zhou J., Siddique M., Bay B., Zhu X. [et al.]. Thyroid hormone stimulate hepatic lipid catabolism via activation of autophagy // *Journal of Clinical Investigation*. 2012. Vol. 122 (7). P. 2428–2438.
16. Fuchs C. D., Claudel T., Trauner M. Role of metabolic lipases and lipolytic metabolites in the pathogenesis of NAFLD // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014. Vol. 25 (11). P. 576–585.

17. Yu H., Yang Y., Zhang M., Lu H., Zhang J., Wang H., Cianflone K. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects // *Nutr Metab (London)*. 2006. Vol. 3. P. 13–20.
18. Musso G., Gambino R., Durazzo M., Biroli G., Carello M., Fagà E. [et al.]. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease // *Hepatology*. 2005. Vol. 42 (5). P. 1175–1183.
19. Буеверов А. О., Богомолов П. О., Нечаева О. А., Зилов А. В. Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени // *Медицинский совет*. 2021. Т. 15. С. 88–94.
20. Eshraghian A., Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review // *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20 (25). P. 8102–8109.
21. Piantanida E., Ippolito S., Gallo D., Masiello E., Premoli P., Cusini C. [et al.]. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice // *Journal of Clinical Investigation*. 2020. Vol. 43 (7). P. 885–899.
22. Chung G. E., Kim D., Kim W., Yim J., Park M., Kim Y. [et al.]. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism // *Journal of Hepatology*. 2012. Vol. 57. P. 150–156.
23. Bano A., Chaker L., Plompen E. P., Hofman A., Dehghan A., Franco O. [et al.]. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the Rotterdam study // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016. Vol. 101 (8). P. 3204–3211.
24. Lonardo A., Mantovani A., Lugari S., Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20 (11). P. 28–41.
25. Bril F., Kadiyala S., Portillo Sanchez P. [et al.]. Plasma thyroid hormone concentration is associated with hepatic triglyceride content in patients with type 2 diabetes // *Journal of Investigative Medicine: the Official Publication of the American Federation for Clinical Research*. 2016. Vol. 64 (1). P. 63–68. doi:10.1136/jim-2015-000019
26. Эркенова Л. Д., Джикаев Г. Д., Кубанова А. Б. [и др.]. Результаты протекторного действия антиоксидантов на печень при экспериментальном гипотиреозе // *Медицинский алфавит*. 2020. Т. 10. С. 46–48.
27. Щелоченков С. В., Килейников Д. В., Джулай Г. С., Петрова М. Б. Особенности патоморфологической картины печени крыс в условиях экспериментального послеоперационного гипотиреоза // *Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра : сб. тезисов VII Всерос. конгресса эндокринологов (г. Москва, 2–5 марта 2016 г.)*. М. : УП Принт, 2016. С. 261.
28. Джулай Г. С., Щелоченков С. В., Петрова М. Б., Бибикова А. А. Экспериментальная посттиреоидэктомическая жировая болезнь печени у крыс // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. Т. 126, № 2. С. 35–39.
29. Iglesias P., Devora O., Garsia I. [et al.]. Severe hyperthyroidism: Aetiology, clinical features and treatment outcome // *Clinical Endocrinology*. 2010. Vol. 72 (4). P. 551–557.
30. Koike E. Expression of new human inorganic pyrophosphatases in thyroid diseases: its intimate association with hyperthyroidism // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006. Vol. 341 (3). P. 691–696.
31. Noto H., Mitsuhashi T., Ishibashi S. Hyperthyroidism presenting as dysphagia // *Internal Medicine*. 2000. Vol. 39. P. 472–473.
32. Oner J., Ozan E. Effects of melatonin on liver of rats with experimental hyperthyroid // *Acta Veterinaria*. 2005. Vol. 55 (1). P. 31–39.
33. de Campos Mazo D. F., de Vasconcelos G. B., Pereira M. A. [et al.]. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2013. Vol. 6. P. 9–17.

34. Khemichian S., Fong T. L. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism // *Journal of Gastroenterology and Hepatology (N Y)*. 2011. Vol. 7 (5). P. 337–339.
35. Shetty S., Rajasekaran S., Venkatakrishnan L. Grave's disease and primary biliary cirrhosis-an unusual and challenging association // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014. Vol. 4 (1). P. 66–67.
36. Kubota S., Amino N., Matsumoto Y., Ikeda N., Morita S., Kudo T. [et al.]. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis // *Thyroid*. 2008. Vol. 18 (3). P. 283–287.
37. Eshraghian A., Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review // *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20 (25). P. 8102–8109.
38. Piantanida E., Ippolito S., Gallo D., Masiello E., Premoli P., Cusini C. [et al.]. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice // *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020. Vol. 43 (7). P. 885–899.
39. Kubota S., Amino N., Matsumoto Y., Ikeda N., Morita S., Kudo T. [et al.]. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis // *Thyroid*. 2008. Vol. 18 (3). P. 283–287.
40. Moustafa A. H., Ali E. M., Mohamed T. M., Abdou H. I. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases // *European Journal of Internal Medicine*. 2009. Vol. 20 (7). P. 703–708.
41. Barzilay-Yoseph L., Shabun A., Shilo L. [et al.]. Thyrotoxic hepatitis // *Israel Medical Association Journal*. 2011. Vol. 13 (7). P. 448–450.
42. Аметов А. С., Рустембекова С. А., Тлиашинова А. М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // *PMЖ*. 2008. Т. 16. С. 1078–1082.
43. Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2000. Vol. 24. P. 109–112.
44. Chung G. E., Kim D., Kim W., Yim J., Park M., Kim Y. [et al.]. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism // *Journal of Hepatology*. 2012. Vol. 57. P. 150–156.
45. Silveira M. G., Mendes F. D., Diehl N. N., Enders F., Lindor K. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and nonalcoholic fatty liver disease // *Liver International*. 2009. Vol. 29 (7). P. 1094–1100.
46. Буеверов А. О., Богомолов П. О., Нечаева О. А., Зилов А. В. Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени // *Медицинский совет*. 2021. № 15. С. 88–84. doi:10.21518/2079-701X-2021-15-88-94
47. Ittermann T., Haring R., Wallaschofski H., Baumeister S., Nauck M., Dörr M., Lerch M. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania // *Thyroid*. 2012. Vol. 22 (6). P. 568–574.
48. Carulli L., Ballestri S., Lonardo A., Lami F., Violi E., Losi L. [et al.]. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-through-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? // *Internal and Emergency Medicine*. 2013. Vol. 8. P. 297–305.
49. Tanaka Y., Uchida T., Yamaguchi H., Kudo Y., Yonekawa T., Nakazato M. Fulminant hepatitis and elevated levels of sIL-2R in thyroid storm // *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*. 2019. Vol. 2019 (1). P. 19–0078.
50. Tengku Ibrahim T. Z., Thambiah S. C., Samsudin I. N., Nasuruiddin N., Zakaria M. Thyroid storm: Is there a role for thyroid function test? // *Malaysian Journal of Pathology*. 2019. Vol. 41 (3). P. 355–358.
51. Khelifi D., Nacef I. B., Rojbi I., Mchirgui N., Khiari K. Anicteric cholestasis: a rare hepatic dysfunction caused by hyperthyroidism // *Pan African Medical Journal*. 2019. Vol. 34. P. 215.
52. Орлинская Н. Ю., Эльканова А. Б. Патологическая анатомия тиреотоксической печени // *Медицинский алфавит*. 2020. Т. 17. С. 36–38.

References

1. Parkhomenko L.K., Eshchenko A.V. Pathology of the digestive system in children and adolescents with thyroid diseases. *Zdorov'e rebenka = Child health*. 2010;(5):126–130. (In Russ.)
2. Khvorostinka V.N., Lesovoy V.N., Moiseenko T.A. *Klinicheskaya endokrinologiya = Clinical endocrinology*. Khar'kov: Fakt, 2008:543. (In Russ.)
3. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart J Med*. 2002;95(9):559–569.
4. Targher G., Montagnana M., Salvagno G., Moghetti P., Zoppini G., Muggeo M., Lippi G. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. *Clinical Endocrinology*. 2008;68(3):481–484.
5. Laycock M.A., Pascuzzi R.M. The neuromuscular effects of hypothyroidism. *Semin Neurol*. 1991;11(3):288–294. Available at: doi:10.1055/s-2008-1041234
6. Handzlik-Orlik G., Krysiak R., Kędzierski L., Okopień B. Endocrine abnormalities in liver diseases. *Przegl Lek*. 2016;73(5):324–333.
7. Xu C., Xu L., Yu C., Miao M., Li Y. Association between thyroid function and non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2011;75(2):240–246.
8. Kalinin A.V., Takmulina G.M. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aktual'nye problemy meditsiny = Actual issues of medicine*. 2009;(12):5–10. (In Russ.)
9. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Belousova L.N., Petrenko V.V. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: unity of pathogenic mechanisms and approaches to treatment. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroen-terologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2008;(2):93–97. (In Russ.)
10. Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Poliklinika = Polyclinic*. 2014;(2):45–48. (In Russ.)
11. Bokova T.A. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in children: clinical and pathogenetic relationships. *Lechashchiy vrach = Attending doctor*. 2014;(5):64–68. (In Russ.)
12. Nehra V., Angulo P., Buchman A.L. et al. Nutritional and metabolic considerations in the etiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2001;46(11):2347–2352.
13. Kotronen A., Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(1):27–38.
14. Tsimmerman Ya.S. *Gastroenterologiya: rukovodstvo = Gastroenterology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013:800. (In Russ.)
15. Sinha R.A., You S.H., Zhou J., Siddique M., Bay B., Zhu X. et al. Thyroid hormone stimulate hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(7):2428–2438.
16. Fuchs C.D., Claudel T., Trauner M. Role of metabolic lipases and lipolytic metabolites in the pathogenesis of NAFLD. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25(11):576–585.
17. Yu H., Yang Y., Zhang M., Lu H., Zhang J., Wang H., Cianflone K. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Nutr Metab (London)*. 2006;3:13–20.
18. Musso G., Gambino R., Durazzo M., Biroli G., Carello M., Fagà E. et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology*. 2005;42(5):1175–1183.
19. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Nechaeva O.A., Zilov A.V. Cause-and-effect relationship of thyroid and liver pathology. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2021;15:88–94. (In Russ.)

20. Eshraghian A., Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(25):8102–8109.
21. Piantanida E., Ippolito S., Gallo D., Masiello E., Premoli P., Cusini C. et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;43(7):885–899.
22. Chung G.E., Kim D., Kim W., Yim J., Park M., Kim Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of Hepatology*. 2012;57:150–156.
23. Bano A., Chaker L., Plompen E.P., Hofman A., Dehghan A., Franco O. et al. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the Rotterdam study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(8):3204–3211.
24. Lonardo A., Mantovani A., Lugari S., Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):28–41.
25. Bril F., Kadiyala S., Portillo Sanchez P. et al. Plasma thyroid hormone concentration is associated with hepatic triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Journal of Investigative Medicine: the Official Publication of the American Federation for Clinical Research*. 2016;64(1):63–68. doi:10.1136/jim-2015-000019
26. Erkenova L.D., Dzhikaev G.D., Kubanova A.B. et al. The results of the protective effect of antioxidants on the liver in experimental hypothyroidism. *Meditinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2020;10:46–48. (In Russ.)
27. Shchelochkov S.V., Kileynikov D.V., Dzhulay G.S., Petrova M.B. Features of the pathomorphological picture of the liver of rats in experimental postoperative hypothyroidism. *Dostizheniya personalizirovannoy meditsiny segodnya – rezul'tat prakticheskogo zdravookhraneniya zavtra: sb. tezisov VII Vseros. kongressa endokrinologov (g. Moskva, 2–5 marta 2016 g.) = Achievements in personalized medicine today - the result of practical healthcare tomorrow: proceedings of the 7th All-Russian congress of endocrinologists (Moscow, March 2-5, 2016)*. Moscow: UP Print, 2016:261. (In Russ.)
28. Dzhulay G.S., Shchelochkov S.V., Petrova M.B., Bibikova A.A. Experimental postthyroidectomy fatty liver disease in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroentnrologiya = Experimental and clinical gastroentngology*. 2016;126(2):35–39. (In Russ.)
29. Iglesias P., Devora O., Garsia I. et al. Severe hyperthyroidism: Aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clinical Endocrinology*. 2010;72(4):551–557.
30. Koike E. Expression of new human inorganic pyrophosphatases in thyroid diseases: its intimate association with hyperthyroidism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;341(3):691–696.
31. Noto H., Mitsuhashi T., Ishibashi S. Hyperthyroidism presenting as dysphagia. *Internal Medicine*. 2000;39:472–473.
32. Oner J., Ozan E. Effects of melatonin on liver of rats with experimental hyperthyroid. *Acta Veterinaria*. 2005;55(1):P. 31–39.
33. de Campos Mazo D.F., de Vasconcelos G.B., Pereira M.A. et al. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2013;6:9–17.
34. Khemichian S., Fong T.L. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (N Y)*. 2011;7(5):337–339.
35. Shetty S., Rajasekaran S., Venkatakrishnan L. Grave's disease and primary biliary cirrhosis an unusual and challenging association. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014;4(1):66–67.
36. Kubota S., Amino N., Matsumoto Y., Ikeda N., Morita S., Kudo T. et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. *Thyroid*. 2008;18(3):283–287.

37. Eshraghian A., Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(25):8102–8109.
38. Piantanida E., Ippolito S., Gallo D., Masiello E., Premoli P., Cusini C. et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;43(7):885–899.
39. Kubota S., Amino N., Matsumoto Y., Ikeda N., Morita S., Kudo T. et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. *Thyroid*. 2008;18(3):283–287.
40. Moustafa A.H., Ali E.M., Mohamed T.M., Abdou H.I. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 2009;20(7):703–708.
41. Barzilay-Yoseph L., Shabun A., Shilo L. et al. Thyrotoxic hepatitis. *Israel Medical Association Journal*. 2011;13(7):448–450.
42. Ametov A.S., Rustembekova S.A., Tliashinova A.M. Elemental imbalance in thyroid pathology. *RMZh = Russian Medical Journal*. 2008;16:1078–1082. (In Russ.)
43. Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2000;24:109–112.
44. Chung G.E., Kim D., Kim W., Yim J., Park M., Kim Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of Hepatology*. 2012;57:150–156.
45. Silveira M.G., Mendes F.D., Diehl N.N., Enders F., Lindor K. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2009;29(7):1094–1100.
46. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Nechaeva O.A., Zilov A.V. Cause-and-effect relationship of thyroid and liver pathology. *Meditinskiiy sovet = Medical advice*. 2021;(15):88–84. (In Russ.) doi:10.21518/2079-701X-2021-15-88-94
47. Ittermann T., Haring R., Wallaschofski H., Baumeister S., Nauck M., Dörr M., Lerch M. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid*. 2012;22(6):568–574.
48. Carulli L., Ballestri S., Lonardo A., Lami F., Violi E., Losi L. et al. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-though-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? *Internal and Emergency Medicine*. 2013;8:297–305.
49. Tanaka Y., Uchida T., Yamaguchi H., Kudo Y., Yonekawa T., Nakazato M. Fulminant hepatitis and elevated levels of sIL-2R in thyroid storm. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*. 2019;2019(1):19–0078.
50. Tengku Ibrahim T.Z., Thambiah S.C., Samsudin I.N., Nasuruddin N., Zakaria M. Thyroid storm: Is there a role for thyroid function test? *Malaysian Journal of Pathology*. 2019;41(3):355–358.
51. Khelifi D., Nacef I.B., Rojbi I., Mchirgui N., Khiari K. Anicteric cholestasis: a rare hepatic dysfunction caused by hyperthyroidism. *Pan African Medical Journal*. 2019;34:215.
52. Orlinskaya N.Yu., El'kanova A.B. Pathological anatomy of the thyrotoxic liver. *Meditinskiiy alfavit = Medical alphabet*. 2020;17:36–38. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Мария Геннадьевна Федорова

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Mariya G. Fedorova

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Екатерина Валентиновна Комарова
кандидат биологических наук, доцент
кафедры морфологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Мария Николаевна Семина
старший преподаватель кафедры
морфологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: mariysemina@gmail.com

Никита Олегович Цыплихин
ординатор кафедры морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: cyplikhin@mail.ru

Ekaterina V. Komarova
Candidate of biological sciences,
associate professor of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Mariya N. Semina
Senior lecturer of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Nikita O. Tsyplikhin
Resident of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 15.09.2022

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 17.10.2022

Принята к публикации / Accepted 18.11.2022