

Биохимические и морфологические изменения в щитовидной железе при заболеваниях печени (обзор литературы)

М. Г. Федорова, Е. В. Комарова, А. В. Козлова, Н. О. Цыплихин

Пензенский государственный университет,
Российская Федерация, 440026, Пенза, ул. Красная, 40

Для цитирования: Федорова М. Г., Комарова Е. В., Козлова А. В., Цыплихин Н. О. Биохимические и морфологические изменения в щитовидной железе при заболеваниях печени (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18. Вып. 4. С. 361–371. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.402>

В настоящее время имеется большое количество исследований, посвященных изучению взаимосвязи заболеваний печени с развитием патологических процессов в других органах (например, в почках, головном мозге и т. д.). Однако в доступной научной литературе проблема влияния печеночных патологий на структуру и функции щитовидной железы освещена в гораздо меньшей степени. В некоторых случаях информация по данной проблеме затрагивается в научных исследованиях лишь косвенно. С целью обобщить эти данные был проведен литературный обзор научных статей, размещенных в свободном доступе. Обзор содержит основную информацию, касающуюся проблемы влияния заболеваний печени на структурно-функциональные особенности щитовидной железы. В работе освещены актуальные данные экспериментальных и клинических исследований. Проанализированы некоторые механизмы развития заболеваний щитовидной железы, сопряженные с патологическими процессами, протекающими в тканях печени. Описаны биохимические, патофизиологические и морфологические особенности щитовидной железы при острых и хронических гепатитах, фиброзе и циррозе печени.

Ключевые слова: щитовидная железа, печень, гепатит, цирроз, гормоны, морфология.

Введение

Печень — это железа внешней секреции, обладающая большим количеством функций. Нарушение работы этого органа приводит как к накоплению, так и к дополнительному синтезу токсических соединений, что негативно влияет на все клетки организма. Одним из органов, поражаемых при заболеваниях печени, является щитовидная железа. Влияние заболеваний печени на функциональное и морфологическое состояние щитовидной железы может быть столь выраженным, что способно провоцировать в органе возникновение новых нозологий или ухудшение течения уже имеющейся.

Влияние заболеваний печени на щитовидную железу является актуальным на сегодняшний день вопросом клинической и фундаментальной медицины, поскольку заболевания печени широко распространены на территории России, а изучение

данной проблемы позволит улучшить качество диагностики и лечения патологий щитовидной железы, возникших на фоне гепатопатий.

Был проведен литературный обзор научных статей. Использованы ресурсы поисковых систем «КиберЛенинка», PubMed и eLIBRARY. Поиск проводился по ключевым словам. Для данного обзора были использованы статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающимся влияния заболеваний печени на структурно-функциональные особенности щитовидной железы.

Изменения уровня тиреоидных гормонов при острых гепатитах

При остром гепатите легкой и средней степеней тяжести, чаще вирусной этиологии, происходит повышение синтеза тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Воздействие этого белка на щитовидную железу приводит к повышению в плазме крови уровня общего Т4. При тяжелом течении гепатита с переходом в печеночную недостаточность синтез ТСГ нарушается, следствием чего является снижение уровня Т4. В литературе описаны случаи излечения зоба у пациентов с острой печеночной недостаточностью при разрешении патологического процесса в печени. Таким образом, острый воспалительный процесс в печени может влиять на синтез щитовидной железой Т4 посредством усиления или, напротив, ослабления синтеза ТСГ [1, 2].

Роль хронических гепатитов в возникновении заболеваний щитовидной железы

Хронические гепатиты — группа заболеваний печени, при которых могут возникать изменения в строении и функциях щитовидной железы. Так, у пациентов с хроническим гепатитом без сосуществующих аутоиммунных заболеваний печени и щитовидной железы выявляется повреждение функции тироцитов. Проявляется это повышением в плазме крови уровня общего Т4, Т3 и ТСГ при нормальном уровне ТТГ и свободного Т4 [1, 3–6].

Хроническое воспаление печени не только влияет на синтез тиреоидных гормонов, но может также индуцировать воспалительный процесс в щитовидной железе. Например, при аутоиммунном гепатите такие заболевания, как болезнь Грейвса и аутоиммунный гипотиреоз, встречаются с частотой 6 и 12 % соответственно [7]. Среди пациентов с хроническим гепатитом С заболевания щитовидной железы также встречаются чаще, чем в общей популяции. Так, антитиреоидные антитела встречаются в среднем у 25 % больных, а на фоне противовирусной терапии патологические изменения в щитовидной железе выявляются у 30 % людей [8–13]. Антитиреоидные антитела при HCV-инфекции обнаруживаются у женщин в 12,7–31 % случаев, что в 4 раза больше, чем у мужчин [14–20]. Существуют две теории, объясняющие поражение щитовидной железы при гепатите С. Одни исследователи считают, что вирус гепатита С может непосредственно поражать клетки щитовидной железы [21], другие сходятся во мнении, что вирус поражает органы-мишени не сам, а запускает аутоиммунные процессы, поражающие ткани и органы [22]. Все это позволяет говорить о том, что хронические

гепатиты, в особенности аутоиммунный и вирусный гепатит С, могут влиять на выработку тиреоидных гормонов, а также индуцировать воспалительный процесс в тканях щитовидной железы.

Особенности метаболизма аммиака и мочевины в тканях щитовидной железы при хроническом гепатите

Резекция печени — один из методов лечения хронических гепатитов. Целью операции является предотвращение развития цирроза. Данный метод лечения стимулирует резорбцию новообразованной соединительной ткани в печени [23–27]. Однако в послеоперационном периоде в результате нарушения процессов связывания аммиака гепатоцитами часто возникает такое осложнение, как прогрессирующая эндогенная аммиачная интоксикация, приводящая к быстрому истощению внепеченочных механизмов обезвреживания аммиака [28–30]. Известно также, что при хроническом гепатите происходит накопление аммиака и мочевины в клетках щитовидной железы [31–35]. Особенности накопления аммиака и мочевины в тироцитах при хроническом гепатите и лечении его методом резекции печени были определены в экспериментах на животных. Так, при экспериментальном моделировании хронического гепатита у крыс происходит увеличение выработки и накопления в тканях щитовидной железы аммиака в 1,5, а мочевины в 2 раза. После резекции печени, направленной на снижение степени фиброза органа, концентрация данных веществ также повышается, при этом уровень мочевины превышает норму в 2 раза, а уровень аммиака — в 3. Значительный рост содержания аммиака в тканях щитовидной железы может быть связан как с нарушением печеночных механизмов обезвреживания, так и синтезом в самих тироцитах. Подобные исследования говорят о непосредственном влиянии патологии печени на биохимический профиль клеток щитовидной железы [36]. Более того, необходимо учитывать, что сочетание хронического гепатита и гипертиреоза может усугублять степень гипераммониемии [37–43].

Влияние цирроза печени на выработку тиреоидных гормонов

Клинические исследования среди пациентов, страдающих циррозом печени, показали, что среди таких больных увеличение объема щитовидной железы встречается на 17% чаще, чем у людей без цирроза [1, 44–46].

В плазме крови больных с циррозом печени часто наблюдается снижение уровня общего и свободного Т3 и повышение уровня реверсивного Т3 (rТ3). Связано это со снижением активности фермента дейодиназы типа 1, катализирующего удаление остатка йода с внешнего или внутреннего кольца молекулы прогормона тироксина (Т4), продуцируя неактивную форму трийодтиронина [47]. Это приводит к активизации превращения Т4 в реверсивный Т3 системой дейоданазы типа 3 и увеличению отношения rТ3 к Т3. Доля реверсивного Т3 по отношению к Т3 повышается при усилении тяжести цирроза. Таким образом, соотношение Т3 : rТ3 в плазме коррелирует с функцией печени при циррозе и может иметь прогностическое значение [1].

Низкие уровни общего и свободного Т3, возможно, являются проявлением адаптивного гипотиреоза, при котором снижение основного обмена в гепатоцитах

приводит к сохранению функции печени и общих запасов белка в организме. Так, в литературе имеются данные о том, что гипотиреоз различной этиологии, возникший во время цирроза, привел к улучшению функции печени (например, восстановление биохимического профиля) по сравнению с контрольной группой, где цирроз не сопровождается заболеваниями щитовидной железы. Также при гипотиреозе реже встречается декомпенсация цирроза печени [48, 49]. Таким образом, гипотиреоз может быть полезен у пациентов с циррозом печени, однако необходимы дополнительные исследования [1].

Морфологические изменения в щитовидной железе при экспериментальном гепатофиброзе

Возникновение и прогрессирование фиброза печени может приводить к пролиферации клеток щитовидной железы и развитию в органе репаративных и гиперпластических процессов. Данные об этом были получены при проведении экспериментального исследования на крысах, подвергшихся воздействию эндогенной интоксикации, приведшей к фиброзу печени. Было выявлено, что степень репаративных процессов в щитовидной железе зависит от длительности введения эндогенных токсинов. При возникновении гепатофиброза на ранних этапах адаптация щитовидной железы происходит за счет усиления функции клеток, что морфологически проявляется возникновением в фолликулах кубических или призматических тироцитов и признаками резорбции коллоида. Такая адаптация завершается практически полным восстановлением паренхимы щитовидной железы после прекращения введения гепатотоксинов. При более длительном токсическом воздействии на печень происходит пролиферация тироцитов с образованием подушечек Сандерсона, увеличивается объем экстрафолликулярного эпителия и соединительной ткани стромы. Данные изменения свидетельствуют о развитии в тканях щитовидной железы гиперпластических процессов, которые, в свою очередь, могут являться источниками формирования неконтролируемых очагов гормонопоэза [50].

Пролиферативная активность клеток щитовидной железы на фоне цирроза печени

Было проведено исследование, направленное на изучение морфологии и пролиферативной активности клеток щитовидной железы среди лиц с циррозом печени и печеночной недостаточностью без сопутствующих эндокринологических заболеваний. Исследование показало, что изменение строения щитовидной железы встречается примерно среди 77,3 % таких больных.

При окраске тиреоидной ткани гематоксилином и эозином выявлялись межузловые образования, расположенные в основном в нижней доле щитовидной железы и отграниченные тонкой прослойкой соединительной ткани.

При проведении иммуногистохимического исследования, направленного на выявление тиреоидных факторов транскрипции (Pax8), были выявлены различия морфологии в центральной и периферической зонах щитовидной железы. В периферической зоне фолликулы имели относительно большие размеры, содержали большие объемы коллоида. Эпителий фолликулов был представлен однослойным плоским

или кубическим эпителием, при этом лишь единичные клетки были иммунопозитивны к Рах8. В целом данные особенности морфологии периферической зоны могут косвенно говорить о ее эутиреоидном состоянии. В центральной зоне щитовидной железы диаметр фолликулов имел меньший размер, чем в периферической зоне, фолликулы были выстланы кубическим эпителием, а иммунопозитивных клеток к Рах8 оказывалось больше, чем в фолликулах периферической зоны. Однако как в периферической, так и в центральной зоне щитовидной железы основную массу иммунопозитивных к Рах8 клеток составляли экстрафолликулярные тироциты. При этом в центральной зоне таких клеток выявлялось больше, чем в периферической. Высокая экспрессия факторов транскрипции экстрафолликулярными клетками говорит об их высокой пролиферативной активности, которая, в свою очередь, вызвана прямым влиянием печеночной недостаточности на фоне цирроза печени.

Однако Рах8 является показателем не только пролиферативной активности, но и высокой продукции тиропероксидазы и тироглобулина, ответственных за транспорт йода. Поэтому было проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование тиреоидных тканей на наличие в клетках фактора транскрипции щитовидной железы (ТТФ-1). В периферической зоне иммунопозитивные клетки к ТТФ-1 чередовались с тироцитами в стадии покоя, а их количество не зависело от размера фолликула. В экстрафолликулярном эпителии позитивно окрашивались лишь единичные клетки. В центральной зоне интрафолликулярное скопление иммунопозитивных к ТТФ-1 клеток формировало подушечки Сандерсона и дочерних фолликулов, а вне фолликулов такие клетки могли располагаться как диффузно, так и группами, образуя среди экстрафолликулярного эпителия целые островки из позитивно окрашенных клеток.

Таким образом, отмечается усиление пролиферативной активности клеток щитовидной железы в центральной зоне с формированием дочерних фолликулов на фоне цирроза печени с нарастающей печеночной недостаточностью [51].

Заключение

По опубликованным данным исследований можно уверенно говорить о влиянии распространенных заболеваний печени на структуру и функции щитовидной железы.

1. При остром вирусном гепатите происходит усиленный синтез тиреоидсвязывающего глобулина. Изменение соотношения Т4/ТСГ может приводить к гипер- и гипотиреозу, а купирование воспалительного процесса в печени приводит к нормализации гормонального статуса. Похожие изменения гормонального фона обнаруживаются и при хронических гепатитах.

2. Процент возникновения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы среди людей, страдающих хроническим гепатитом любой этиологии, достоверно выше, чем в среднем по популяции. Наиболее часто аутоиммунное воспаление щитовидной железы встречается при HCV и аутоиммунном гепатите.

3. Хронические гепатиты усиливают продукцию аммиака в клетках щитовидной железы, что может напрямую влиять на их жизнеспособность и функции. Также в клетках повышается уровень мочевины. Метод лечения цирроза печени — резекция органа — еще больше увеличивает концентрацию аммиака в тироцитах,

при этом приводя сначала к повышению, а затем к понижению концентрации мочевины в клетках.

4. Степень развития цирроза печени напрямую влияет на соотношение ТЗ к реверсивному ТЗ, что имеет прогностическое значение в отношении цирроза.

5. При циррозе печени происходит морфологическая перестройка центральной зоны щитовидной железы, характерная для активной пролиферации паренхимы органа: фолликулы уменьшаются в диаметре, их эпителий представлен кубическими клетками, в просвете встречаются подушечки Сандерсона, обнаруживаются дочерние фолликулы. Почти все экстрафолликулярные клетки и многие клетки фолликулов центральной зоны положительно окрашиваются при иммуногистохимическом исследовании на факторы транскрипции.

Литература

1. *Malik R., Hodgson H.* The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart. J. Med.* 2002. Vol. 95, no. 9. P. 559–569.
2. Федорова Б. А., Колесникова Л. И., Сутурина Л. В., Шолохов Л. Ф., Гребенкина Л. А., Диденко Е. Л. Состояние гормонального метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С // *Фундаментальные исследования.* 2011. № 2. С. 157–160.
3. Будневский А. В., Дмитриев В. Н., Провоторов В. М. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология (обзор литературы) // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2009. Т. 36. С. 113–122.
4. Саид Аль-Шаргаби М. А. Хронический гепатит и функция щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кишинев, 2004. 24 с.
5. Mayo M. J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // *Am. J. Sci.* 2002. Vol. 325, no. 3. P. 135–148. <https://doi.org/10.1097/00000441-200303000-00006>
6. Sene D., Limal N., Casoub P. Hepatitis C virus-assoextrahepatic manifestations: a review // *Metabolic Disease.* 2004. No. 19. P. 357–381. <https://doi.org/10.1023/b:mebr.0000043982.17294.9b>
7. Щеплягина Л. А., Ревякина В. А., Ардашев В. Гормоны щитовидной железы и функция печени в детском возрасте // *Лечение и профилактика.* 2020. Т. 10, № 2. С. 77–82.
8. Галян Е. В. Структурно-функциональные особенности щитовидной железы у пациентов с хроническими гепатитами В и С // *Бюллетень сибирской медицины.* 2009. Т. 2. С. 96–100.
9. Agnello V., de Rosa F. G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: Some current issues // *J. Hepatol.* 2004. No. 40. P. 341–352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.10.009>
10. Трошина Е. А., Абдулхабирова Ф. М. Синдром эутиреоидной патологии // *Проблемы эндокринологии.* 2001. Т. 47, № 6. С. 34–36.
11. Vezali E., Elefsiniotis I., Mihas C., Konstantinou E., Saroglou G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 24, no. 6. P. 1024–1029. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05812.x>
12. Wiersinga W., Duntas L., Fadeyev V., Nygaard B., Vanderpump M. The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism // *Eur. Thyroid. J.* 2012. No. 1. P. 55–71.
13. Хендерсон Дж. М. Патофизиология органов пищеварения. М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2007. 272 с.
14. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита. М.: ГЭОТАР-медицина, 1999. 423 с.
15. Панько С. С., Калинин А. Л., Лекторов В. Н., Шиленок О. Г., Панько С. В., Жаворонок С. В., Петренко С. В. Аутоантитела к антигенам щитовидной железы при хронических гепатитах и циррозах печени различной этиологии // *Достижения медицинской науки Беларуси.* 2000. Вып. 4. С. 49.
16. De Block C., De Leeuw U., Vertommen J. Betacell, thyroid, gastric, adrenal and celiac auto-immune and HLA-DQ types in type 1 diabetes // *Clin. Exp. Immunol.* 2001. Vol. 126. P. 236–241.
17. Kordonouri O., Deiss D., Danne T., Dorow A., Bassir A., Grüters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diab. Med.* 2002. Vol. 19. P. 518–521. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00699.x>

18. *Loviselli A., Oppo A., Velluzzi F., Atzeni F., Mastinu G.L., Farci P., Orgiana G., Balestrieri A., Cocco P.L., Mariotti S.* Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community based study in northwestern Sardinia // *Endocrinol. Invest.* 1999. Vol. 22. P. 660–665.
19. *Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y.* Interferon induced immune thyroid disease (AITD): a model for human immunity // *Autoimmun. Rev.* 2004. Vol. 3. P. 388–395.
20. *Балаболкин А.Б.* Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // *Проблемы эндокринологии.* 2005. Т. 47, № 7. С. 7–8.
21. *Гаян Е.В., Кравец Е.Б., Латыпова В.Н., Дамдиндорж Д.* Структурно-функциональные особенности щитовидной железы у пациентов с хроническими гепатитами В и С // *Бюллетень сибирской медицины.* 2009. № 2. С. 96–100.
22. *Болотская Л.А., Маркова Т.П.* Клинико-иммунологическая характеристика больных с аутоиммунным тиреоидитом // *Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии.* М.: [б. и.], 2008. С. 234.
23. *Гершенович З.С., Кричевская А.А., Лукаш А.И.* Мочевина в живых организмах. Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ, 1970. 83 с.
24. *Западнюк В.И., Купраш Л.Г., Заика М.У.* Аминокислоты в медицине. Киев: Здоров'я, 1982. 199 с.
25. *Кричевская А.А.* Железосодержащие белки плазмы крови и протеолитическая активность сыворотки крови при гипербарической оксигенации и защитном действии мочевины // *Биологические науки.* 1986. Т. 9. С. 30–36.
26. *Ленинджер А.* Основы биохимии. М.: Мир, 1985. 365 с.
27. *Лубенский Ю.И., Нихинсон Р.А.* Интенсивная терапия раннего послеоперационного периода у больных оперированных по поводу очаговых поражений печени // *Физиология и хирургия печени.* Томск: Томский медицинский институт, 1982. С. 68–69.
28. *Мартьянов А.Ю.* Сравнительная оценка эффективности частичной резекции печени, криогенной деструкции и лазерной коагуляции части ее поверхности для стимуляции репаративных процессов при циррозе (Экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск: [б. и.], 1979. 19 с.
29. *Молчанов Д.В.* Кинетика мочевины в почках при резекции печени и гипербарической оксигенации на фоне хронического гепатита // *Бюллетень гипербарической биологии и медицины.* 2006. Т. 14, № 1–4. С. 11–20.
30. *Нарциссов Т.В.* Об операциях, стимулирующих регенерацию печени при ее циррозе // *Клиническая хирургия.* 1976. Т. 2. С. 30–33.
31. *Пышкин С.А., Малышев Ю.И., Димов П.Г.* Показания к хирургическому лечению хронического гепатита и цирроза печени // *Клиническая хирургия.* 1986. Т. 9. С. 29–32.
32. *Савилов П.Н.* Состояние азотистого метаболизма в ткани щитовидной железы при хроническом гепатите // *Медицины Кыргызстана.* 2012. Т. 6. С. 68–72.
33. *Савилов П.Н., Молчанов Д.В.* Кинетика аммиака в организме при резекции печени и гипербарической оксигенации // *Загальна патологія та патологічна фізіологія.* 2010. Т. 5, № 3. С. 114–118.
34. *Савилов П.Н., Яковлев В.Н., Леонов А.Н.* Роль гипербарической оксигенации в механизмах детоксикации аммиака при резекции печени на фоне хронического гепатита // *Анестезиология и реаниматология.* 1994. Т. 6. С. 31–34.
35. *Савилов П.Н., Молчанов Д.В.* Кинетика аммиака в организме при хроническом гепатите частичной гепатэктомии и гипербарической оксигенации // *Журнал теоретической и практической медицины.* 2010. Т. 8, № 2. С. 211–216.
36. *Савилов П.Н.* Азотистый метаболизм в ткани щитовидной железы после резекции печени в условиях хронического гепатита // *Загальна патологія та патологічна фізіологія.* 2012. Т. 7, № 4. С. 120–128.
37. *Кузовников А.Е.* Дифференциальная клиническая и лабораторная диагностика первичных наследственных и вторичных приобретенных гипераммониемий // *Школа науки.* 2021. Т. 9, № 46. С. 14–19. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5532756>
38. *Полякова С.И.* Нарушения обмена цикла мочевины. Часть 1 // *Редкий журнал.* 2016. Т. 6. С. 10–14.
39. *Полякова С.И.* Болезни цикла образования мочевины. Часть 2 // *Редкий журнал.* 2018. Т. 8. С. 8–11.

40. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. Российский консенсус: «Гипераммониемии у взрослых» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 172, № 12. С. 4–23.
41. Shalimar, Sheikh M. F., Mookerjee R. P., Agarwal B., Acharya S. K., Jalan R. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis // Hepatology. 2019. Vol. 70 (3). P. 982–994.
42. Stern R. A., Mozdziaik P. E. Differential ammonia metabolism and toxicity between avian and mammalian species, and effect of ammonia on skeletal muscle: A comparative review // Journal of animal physiology and animal nutrition. 2019. Vol. 103, no. 3. P. 774–785. <https://doi.org/10.1111/jpn.13080>
43. Mohiuddin Sh. S., Khattar D. Biochemistry, Ammonia. Treasure Island: StatPearls, 2019. 329 p.
44. Bianchi G. P., Zoli M., Marchesini G., Volta U., Vecchi F., Iervese T., Bonazzi C., Pisi E. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver // Liver. 1991. Vol. 11. P. 71–77.
45. Lee J., Yi S., Chang J. Y., Kang Y. E., Kim H. J., Park K. C., Yang K. J., Sul H. J., Kim J. O., Yi H. S., Zhu X., Cheng S. Y., Shong M. Regeneration of thyroid follicles from primordial cells in a murine thyroidectomized model // Lab. Invest. 2017. Vol. 97, no. 4. P. 478–489. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.158>
46. Lin X., Shi S., Shi S. Sepsis leads to thyroid impairment and dysfunction in rat model // Tissue Cell. 2016. Vol. 48, no. 5. P. 511–515. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.07.001>
47. Артыкбаева Г. М., Полякова Л. В. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы) // Проблемы. эндокринологии. 2016. Т. 62, № 2. С. 46–52.
48. Oren R., Brill S., Dotan I., Halpern Z. Liver function in cirrhotic patients in the euthyroid versus the hypothyroid state // J. Clin. Gastroenterol. 1998. Vol. 27. P. 339–341.
49. Лубская Н. С., Никонова М. А., Гранитов В. М. Варианты дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С (на материале Алтайского края) // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27. С. 304–314.
50. Калашикова С. А., Полякова Л. В. Особенности развития приспособительных и компенсаторных процессов в щитовидной железе на фоне экспериментального гепатофиброза // Журнал анатомии и гистопатологии. 2018. Т. 7, № 1. С. 40–46. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-40-46>
51. Полякова Л. В., Калашикова С. А., Газарян К. Э. Особенности распределения специфических маркеров пролиферации тироцитов при циррозе печени // Современные проблемы науки и образования. 2019. Т. 3. С. 118.

Статья поступила в редакцию 26 сентября 2023 г.;
рекомендована к печати 30 ноября 2023 г.

Контактная информация:

Федорова Мария Геннадьевна — канд. мед. наук, доц.; fedorovamerry@gmail.com
 Комарова Екатерина Валентиновна — канд. биол. наук, доц.; ekaterina-log@inbox.ru
 Козлова Анастасия Валерьевна — врач-патологоанатом; patologian@yandex.ru
 Цыплихин Никита Олегович — врач-патологоанатом; cyplikhin@mail.ru

Biochemical and morphological changes in the gland in the most common liver diseases (literature review)

M. G. Fedorova, E. V. Komarova, A. V. Kozlova, N. O. Tsyplihin

Penza State University,
40, ul. Krasnaya, Penza, 440026, Russian Federation

For citation: Fedorova M. G., Komarova E. V., Kozlova A. V., Tsyplihin N. O. Biochemical and morphological changes in the gland in the most common liver diseases (literature review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2023, vol. 18, issue 4, pp. 361–371. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.402> (In Russian)

Currently, there are a large number of studies devoted to the study of the relationship between liver diseases and the development of pathological processes in other organs, such as the kid-

neys, brain, etc. However, in the available scientific literature, the problem of the influence of hepatic pathologies on the structure and functions of the thyroid gland is covered to a much lesser extent. In some cases, information on this problem is only indirectly addressed in scientific research. In order to summarize these data, a literature review of scientific articles posted in the public domain search engines was carried out. This literature review contains basic information concerning the problem of the influence of liver diseases on the structural and functional features of the thyroid gland. The paper highlights the current data of experimental and clinical studies. Some mechanisms of the development of thyroid diseases associated with pathological processes occurring in the liver tissues are analyzed. The biochemical, pathophysiological and morphological features of the thyroid gland in acute and chronic hepatitis, fibrosis and cirrhosis of the liver are described.

Keywords: thyroid gland, liver, hepatitis, cirrhosis, hormones, morphology.

References

1. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart. J. Med.*, 2002, vol. 95, no. 9, pp. 559–569.
2. Fedorova B. A., Kolesnikova L. I., Suturina L. V., Sholokhov L. F., Grebenkina L. A., Didenko E. L. The state of hormonal metabolic homeostasis in women of reproductive age with viral hepatitis B and C. *Fundamental research*, 2011, no. 2, pp. 157–160. (In Russian)
3. Budnevsky A. V., Dmitriev V. N., Provotorov V. M. Thyroid hormones and non-thyroid pathology (literature review). *Scientific and medical bulletin of the Central Chernozem region*, 2009, vol. 36, pp. 113–122. (In Russian)
4. Said Al-Shargabi M. A. *Chronic hepatitis and thyroid function*. PhD thesis (Medicine). Chisinau, 2004, p. 24. (In Russian)
5. Mayo M. J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am. J. Sci.*, 2002, vol. 325, no. 3, pp. 135–148. <https://doi.org/10.1097/00000441-200303000-00006>
6. Sene D., Limal N., Cacoub P. Hepatitis C virus-assoextrahepatic manifestations: a review. *Metabolic Disease*, 2004, no. 19, pp. 357–381. <https://doi.org/10.1023/b:mebr.0000043982.17294.9b>
7. Shcheplyagina L. A., Revyakina V. A., Ardashev V. Thyroid hormones and liver function in childhood. *Treatment and prevention*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 77–82. (In Russian)
8. Galyan E. V. Structural and functional features of the thyroid gland in patients with chronic hepatitis B and C. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2009, vol. 2, pp. 96–100. (In Russian)
9. Agnello V., de Rosa F. G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J. Hepatol.*, 2004, no. 40, pp. 341–352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.10.009>
10. Troshina E. A., Abdulkhabirova F. M. Syndrome of euthyroid pathology. *Problems of endocrinology*, 2011, vol. 47, no. 6, pp. 34–36. (In Russian)
11. Vezali E., Elefsiniotis I., Mihas C., Konstantinou E., Saroglou G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, vol. 24, no. 6, pp. 1024–1029. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05812.x>
12. Wiersinga W., Duntas L., Fadeyev V., Nygaard B., Vanderpump M. The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.*, 2012, no. 1, pp. 55–71.
13. Henderson J. M. *Gastrointestinal Pathophysiology*. Rus. ed. Moscow, St. Petersburg, Binom Publ., Nevskii dialect Publ., 2007, 272 p. (In Russian)
14. Maier K.-P. *Hepatitis — Hepatitisfolgen*. Rus. ed. Moscow, GEOTAR-Medicine Publ., 1999, 423 p. (In Russian)
15. Panko S. S., Kalinin A. L., Lektorov V. N., Shilenok O. G., Pan'ko S. V., Zhavoronok S. V., Petrenko S. V. Autoantibodies to thyroid antigens in chronic hepatitis and cirrhosis of the liver of various etiologies. *Achievements of medical science in Belarus*, 2000, issue 4, p. 49. (In Russian)
16. De Block C., De Leeuw U., Vertommen J. Betacell, thyroid, gastric, adrenal and celiac auto-immune and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2001, vol. 126, pp. 236–241.
17. Kordonouri O., Deiss D., Danne T., Dorow A., Bassir A., Grüters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diab. Med.*, 2002, vol. 19, pp. 518–521. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00699.x>

18. Loviselli A., Oppo A., Velluzzi F., Atzeni F., Mastinu G.L., Farci P., Orgiana G., Balestrieri A., Cocco P.L., Mariotti S. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: Results of a community based study in northwestern Sardinia. *Endocrinol. Invest.*, 1999, vol. 22, pp. 660–665.
19. Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced immune thyroid disease (AITD): A model for human immunity. *Autoimmun. Rev.*, 2004, vol. 3, pp. 388–395.
20. Balabolkin A.B. Molecular genetic aspects of thyroid pathology. *Problems of endocrinology*, 2005, vol. 47, no. 7, pp. 7–8. (In Russian)
21. Galyan E.V., Kravets E.B., Latypova V.N., Damdindorz D. Structural and functional features of the thyroid gland in patients with chronic hepatitis B and C. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2009, no. 2, pp. 96–100. (In Russian)
22. Bolotskaya L.A., Markova T.P. Clinical and immunological characteristics of patients with autoimmune thyroiditis. *Sovremennyye problemy allergologii, klinicheskoi immunologii i immunofarmakologii*. Moscow, [s. n.], 2008, p. 234. (In Russian)
23. Gershenovich Z.S., Krichevskaya A.A., Lukash A.I. *Urea in living organisms*. Rostov-on-Don, RSU Press, 1970, 83 p. (In Russian)
24. Zapadnyuk V.I., Kuprash L.G., Zaika M.U. *Amino acids in medicine*. Kyiv, Zdorov'ia Publ., 1982, 199 p. (In Russian)
25. Krichevskaya A.A. Iron-containing proteins of blood plasma and proteolytic activity of blood serum during hyperbaric oxygenation and the protective effect of urea. *Biological Sciences*, 1986, vol. 9, pp. 30–36. (In Russian)
26. Lehninger A.L. *Principles of Biochemistry*. Rus. ed. Moscow, Mir Publ., 1985, 365 p. (In Russian)
27. Lubensky Yu. I., Nikhinson R. A. Intensive care of the early postoperative period in patients operated on for focal liver lesions. *Fiziologiya i khirurgiya pecheni*, Tomsk, Tomsk Medical Institute Press, 1982, pp. 68–69. (In Russian)
28. Martynov A. Yu. Comparative evaluation of the effectiveness of partial resection of the liver, cryogenic destruction and laser coagulation of a part of its surface to stimulate reparative processes in cirrhosis (Experimental study). PhD thesis (Medicine). Omsk, 1979, 19 p. (In Russian)
29. Molchanov D.V. Kinetics of urea in the kidneys during liver resection and hyperbaric oxygenation against the background of chronic hepatitis. *Bulletin of Hyperbaric Biology and Medicine*, 2006, vol. 14, no. 1–4, pp. 11–20. (In Russian)
30. Nartsissov T.V. On operations that stimulate the regeneration of the liver in its cirrhosis. *Clinical surgery*, 1976, vol. 2, pp. 30–33. (In Russian)
31. Pyshkin S.A., Malyshev Yu. I., Dimov P.G. Indications for surgical treatment of chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Clinical surgery*, 1986, vol. 9, pp. 29–32. (In Russian)
32. Savilov P.N. Status of nitrogen metabolism in thyroid tissue in chronic hepatitis. *Medicine of Kyrgyzstan*, 2012, vol. 6, pp. 68–72. (In Russian)
33. Savilov P.N., Molchanov D.V. Kinetics of ammonia in the body during liver resection and hyperbaric oxygen therapy. *Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya*, 2010, vol. 5, no. 3, pp. 114–118. (In Russian)
34. Savilov P.N., Yakovlev V.N., Leonov A.N. The role of hyperbaric oxygenation in the mechanisms of ammonia detoxification during liver resection against the background of chronic hepatitis. *Anesthesiology and resuscitation*, 1994, vol. 6, pp. 31–34. (In Russian)
35. Savilov P.N., Molchanov D.V. Kinetics of ammonia in the body in chronic hepatitis, partial hepatectomy and hyperbaric oxygenation. *Journal of theoretical and practical medicine*. 2010, vol. 8, no. 2, pp. 211–216. (In Russian)
36. Savilov P.N. Nitrogen metabolism in thyroid tissue after liver resection in chronic hepatitis. *Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. 120–128. (In Russian)
37. Kuzovnikov A.E. Differential clinical and laboratory diagnosis of primary hereditary and secondary acquired hyperammonemias. *School of Science*, 2021, vol. 9, no. 46, pp. 14–19. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5532756>. (In Russian)
38. Polyakova S.I. Urea cycle metabolic disorders. Part 1. *Rare magazine*, 2016, vol. 6, pp. 10–14. (In Russian)
39. Polyakova S.I. Diseases of the urea cycle. Part 2. *Rare magazine*, 2018, vol. 8, pp. 8–11. (In Russian)
40. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. Russian consensus: “Hyperammonemia in adults”. *Experimental and clinical gastroenterology*, 2019, vol. 172, no. 12, pp. 4–23. (In Russian)

41. Shalimar, Sheikh M. F., Mookerjee R. P., Agarwal B., Acharya S. K., Jalan R. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis // *Hepatology*. 2019. Vol. 70 (3). P. 982–994.
42. Stern R. A., Mozdziaik P. E. Differential ammonia metabolism and toxicity between avian and mammalian species, and effect of ammonia on skeletal muscle: A comparative review. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 2019, vol. 103, no. 3, pp. 774–785. <https://doi.org/10.1111/jpn.13080>
43. Mohiuddin Sh. S., Khattar D. *Biochemistry, Ammonia*. Treasure Island, StatPearls, 2019, 329 p.
44. Bianchi G. P., Zoli M., Marchesini G., Volta U., Vecchi F., Iervese T., Bonazzi C., Pisi E. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver. *Liver*, 1991, vol. 11, pp. 71–77.
45. Lee J., Yi S., Chang J. Y., Kang Y. E., Kim H. J., Park K. C., Yang K. J., Sul H. J., Kim J. O., Yi H. S., Zhu X., Cheng S. Y., Shong M. Regeneration of thyroid follicles from primordial cells in a murine thyroidectomized model. *Lab. Invest.*, 2017, vol. 97, no. 4, pp. 478–489. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.158>
46. Lin X., Shi S., Shi S. Sepsis leads to thyroid impairment and dysfunction in rat model. *Tissue Cell*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 511–515. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.07.001>
47. Artykbaeva G. M. The role of type 1 and type 2 deiodinases in the metabolism of thyroid hormones (literature review). *Problems of endocrinology*, 2016, vol. 62, no. 2, pp. 46–52. (In Russian)
48. Oren R., Brill S., Dotan I., Halpern Z. Liver function in cirrhotic patients in the euthyroid versus the hypothyroid state. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1998, vol. 27, pp. 339–341.
49. Lubskaya N. S., Nikonorova M. A., Granitov V. M. Variants of thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C (on the material of the Altai Territory). *Bulletin of Mordovian University*, 2017, vol. 27, pp. 304–314. (In Russian)
50. Kalashnikova S. A., Polyakova L. V. Features of the development of adaptive and compensatory processes in the thyroid gland against the background of experimental hepatofibrosis. *Journal of Anatomy and Histopathology*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 40–46. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-40-46> (In Russian)
51. Polyakova L. V., Kalashnikova S. A., Gazaryan K. E. Features of the distribution of specific markers of thyrocyte proliferation in liver cirrhosis. *Modern problems of science and education*, 2019, vol. 3, p. 118. (In Russian)

Received: September 26, 2023

Accepted: November 30, 2023

Authors' information:

Mariya G. Fedorova — PhD in Medicine, Associate Professor; fedorovamerry@gmail.com

Ekaterina V. Komarova — PhD in Biology, Associate Professor; ekaterina-log@inbox.ru

Anastasiya V. Kozlova — Pathologist; patologian@yandex.ru

Nikita O. Tsyplikhin — Pathologist; cyplikhin@mail.ru