

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ (ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ) ГИПОТИРЕОЗОМ

С.В. Щелоченков

*ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава
России*

В статье представлены результаты обследования 170 женщин: 58 – с первичным (послеоперационным) гипотиреозом, 60 – с признаками жирового гепатоза и без структурных и функциональных нарушений щитовидной железы, 52 – без жирового гепатоза, структурных и функциональных нарушений щитовидной железы. Всем им проведены антропометрические исследования, исследование параметров углеводно-го, липидного, белкового метаболизма, функциональных проб печени.

Установлено, что у 86,2% женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом формируется неалкогольная жировая болезнь печени, протекающая преимущественно в форме стеатогепатоза как малосимптомное поражение печени без отчетливых функциональных нарушений органа. Среди расчетных антропометрических индексов наибольшую диагностическую значимость в аспекте вероятности развития неалкогольной жировой болезни печени и метаболических расстройств имеют: индекс массы тела по Кетле и отношении окружности талии к окружности бедер. Нарушения углеводного (инсулинорезистентность) и липидного метаболизма (атерогенная дислипидемия) встречаются у подавляющего большинства женщин с послеоперационным гипотиреозом, степень их выраженности определяется наличием избыточной массы тела ($ИМТ \geq 25$ кг/м²), в особенности андронидным и промежуточными типами жирораспределения (индекс талия/бедра $> 0,8$). Наибольшую диагностическую значимость для выявления метаболических расстройств имеют: индекс инсулинорезистентности НОМО-IR, ЛПВП, ЛПОНП, АпоВ, а также индекс АпоВ/АпоА1.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, послеоперационный гипотиреоз, углеводный и липидный метаболизм, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время входит в число самых распространенных хронических заболеваний печени человека во многих странах мира, включая страны Европы, США и Россию. Согласно данным зарубежных авторов, ее распространенность НАЖБП составляет 10-30% в общей популяции населения Европы, при этом среди лиц с ожирением или сахарным диабетом частота встречаемости достигает

57-74% [1-4]. Российское популяционное исследование с участием 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 [5-6].

НАЖБП является полиэтиологическим заболеванием, которое развивается при сахарном диабете, ожирении, полном парентеральном питании, применении ряда лекарственных препаратов, а также при воздействии многочисленных иных факторов [7-9]. Ключевым механизмом формирования 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 [10-12].

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% [13-15].

До настоящего времени взаимоотношения между дисфункцией щитовидной железы и НАЖБП четко не определены. Оба заболевания имеют общие «точки соприкосновения» через метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность и нарушение липидного обмена [16-17]. Однако наличие причинно-следственных связей между этими двумя патологическими состояниями не доказано [18-19].

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности неалкогольной жировой болезни печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 170 женщин, проживающих в г. Твери и Тверской области, обратившихся в поликлинику ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России в период с 2014 по 2016 годы. Все пациенты были разделены на 3 группы. В исследовательскую группу (группа I) вошли 58 женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом, наблюдавшихся у эндокринолога не менее 1 года с момента оперативного вмешательства. Показанием для хирургического лечения выступали узловые образования щитовидной железы: многоузловой коллоидный зоб – у 29 человек (49,0%), узловой коллоидный зоб – у 17 (29,3%), аденома щитовидной железы – у 12 (20,7%). Оперативное вмешательство чаще проводилось в объеме субтотальной резекции обеих долей щитовидной железы (32 человека – 55,2%), реже гемитиреоидэктомии (19 случаев – 32,7%) и тиреоидэктомия (7 случаев – 12,1%). Все пациенты основной группы получали заместительную терапию L-тироксином в дозе, индивидуально подобранной эндокринологом. Субъективных и объективных проявлений эндокринной патологии на момент

обследования не выявлено. При этом тиреоидный статус, оцененный по уровням ТТГ и $T4_{св.}$, у 51 пациента (87,9%) на момент проведения исследования соответствовал эутиреозу, у 6 человек (10,4%) выявлен субклинический гипотиреоз, у 1 (1,7%) – явный гипотиреоз.

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

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

Средний возраст женщин I группы составил $51,67 \pm 11,26$ лет (Me 52 года), II группы – $50,22 \pm 10,46$ лет (Me 49 лет) и III группы – $49,45 \pm 9,14$ лет (Me 50 лет).

При оценке обследованных женщин всех групп по показателю ИМТ (согласно классификации ВОЗ) с примерно равной частотой выявлялись нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 24,99 $кг/м^2$), избыточная (ИМТ 25-29,99 $кг/м^2$); ожирение I степени (ИМТ 30-34,99 $кг/м^2$) и II степени (ИМТ 35-39,99 $кг/м^2$) встречались в единичных случаях. С учетом малого числа пациентов с ожирением I и II степеней они были отнесены к группе обследованных с избыточной массой тела, поэтому для формирования подгрупп использованы следующие градации: нормальной массе тела соответствовал диапазон ИМТ от 18,5 до 24,99 $кг/м^2$; условно избыточной массой тела считали ИМТ $\geq 25,0$ $кг/м^2$.

В соответствии с основными и дополнительными критериями были сформированы следующие группы и подгруппы (рисунок 1).

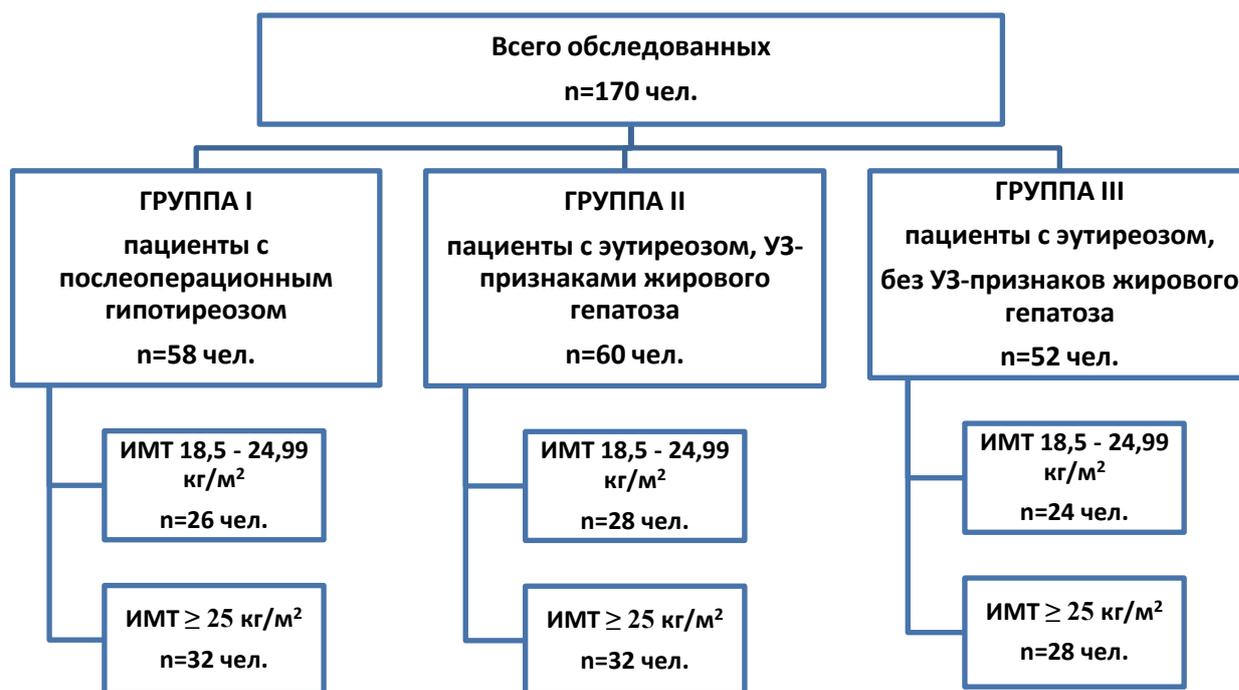


Рисунок 1 – Распределение пациентов по группам в соответствии с основными и дополнительным критериями

Помимо общеклинического исследования у всех пациентов оценены антропометрические параметры (расчет индексов массы тела по Кетле; талия/рост; талия/бедро; содержание жира в организме), проведено лабораторное обследование углеводного метаболизма (глюкоза крови, инсулин, гликированный гемоглобин (HbA1c) и индекс НОМО-IR), липидного метаболизма (холестерин общий, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), аполипопротеин А₁, аполипопротеин В), белкового метаболизма (общий белок, альбумин). Одновременно были оценены показатели биохимического анализа крови, отражающие функциональное состояние печени (аланинаминотрансфераза (АлТ), аспартатаминотрасфераза (АсТ), билирубин общий, билирубин непрямой, билирубин прямой, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрасфераза (Гамма-ГТ), лактатдегидрогеназа). Также проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости по стандартной методике.

Результаты

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

При оценке показателей биохимического анализа крови, характеризующих углеводный, липидный и белковый метаболизм, выявлены существенные различия в сравниваемых группах, определяемые 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 в группах по показателям белкового обмена 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	Группа II	Группа III	
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).

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±7,62 Е/л, 21,39±5,35 Е/л и 17,07±4,83 Е/л; P=0,053; АлТ соответственно 20,37±7,21 Е/л, 19,43±8,65 Е/л и 17,96±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±7,76 Е/л; 25,00±9,90 Е/л; 19,71±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±0,28; 1,18±0,13; 0,96±0,15; P=0,041).

С целью выявления взаимосвязи между выявленными в I группе нарушениями углеводного и липидного метаболизма с функциональными параметрами печени нами 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 уровнями сывороточных аминотрансфераз (рисунки 2 и 3), коэффициентом де Ритиса, а также 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.

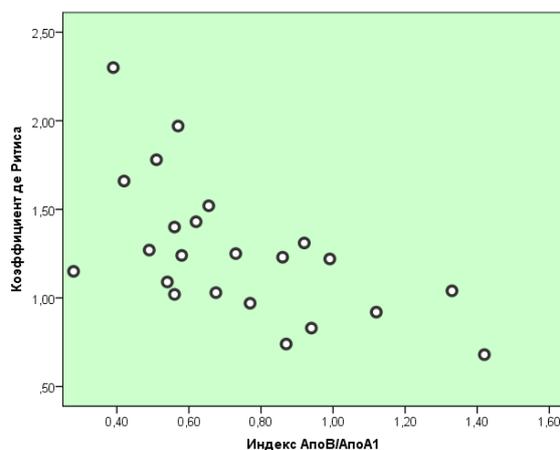


Рис. 2– Корреляция между коэффициентом де Ритиса и индексом АпоВ/АпоА₁ у женщин с послеоперационным гипотиреозом

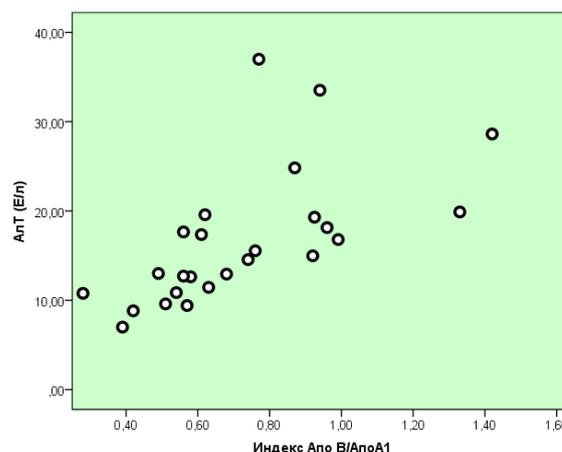


Рис. 3– Корреляция между уровнем АлТ и индексом АпоВ/АпоА₁ у женщин с послеоперационным гипотиреозом

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось как с целью оценки структурных изменений печени у женщин I группы, так и с целью отбора пациентов во II (женщины с сонографическими признаками жирового гепатоза) и III (женщины без сонографических признаков жирового гепатоза) группы. У 50 из 58 пациенток (86,2%) с послеоперационным гипотиреозом (группа I) выявлены УЗ-признаки жирового гепатоза, при этом все пациентки (8 человек) без сонографических признаков стеатоза печени имели нормальную массу тела (их средний ИМТ составил 22,04 кг/м²).

Обсуждение

Среди многочисленных этиологических факторов, приводящих к формированию НАЖБП, влияние фактора гипотиреоза мало изучено при том, что по ключевым аспектам формирования метаболического синдрома биологическая роль тиреоидных гормонов имеет ряд сходных эффектов с инсулином, а именно, при гипофункции щитовидной железы снижается поглощение глюкозы тканями на фоне замедления гликолиза, что лежит в

основе ИР; снижается эффективность β -окисления СЖК, повышается липогенез, что обуславливает накопление в тканях и органах липидов. Суммарно эти процессы выступают факторами развития избыточной массы тела и липоматоза органов.

Полученные результаты исследования демонстрируют очевидные клиничко-лабораторные параллели между НАЖБП, ассоциированной с метаболическим синдромом, и НАЖБП, развивающейся у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом.

В частности, показано, что для женщин с послеоперационным гипотиреозом характерны промежуточный и андройдный типы жирораспределения, ассоциированные с ИР и нарушением толерантности к глюкозе. У них независимо от массы тела средние значения НОМО-ИР превышали 2,7 и были достоверно выше в сравнении с женщинами II и III групп, имевших избыточную массу тела, т.е. для пациенток с послеоперационным гипотиреозом характерна инсулинорезистентность.

Анализ липидного профиля пациентов трех групп с избыточной массой тела обнаружил сочетания нарушений содержания атерогенных фракций липопротеидов – ЛПНП, ЛПОНП, а также и антиатерогенной – ЛПВП. При этом выявлены значимые различия в группах пациентов, подтвержденные и оценкой коэффициента атерогенности – интегрального показателя, определяющего риск развития атеросклероза. Также характерно повышение уровня аполипопротеина В и индекса АпоВ/АпоА₁. При этом у пациентов с послеоперационным гипотиреозом атерогенная дислипидемия выявляется в подгруппах как с избыточной, так и с нормальной массой тела, что не наблюдалось у женщин без структурных и функциональных нарушений щитовидной железы.

У женщин с послеоперационным гипотиреозом независимо от массы тела существенных отклонений в функциональном состоянии печени выявлено не было. Исключение составили уровни сывороточных трансаминаз, которые, не превышая референсных значений, были значимо выше в группе I.

Корреляционный анализ позволил детализировать особенности метаболических процессов в аспекте их взаимосвязи с функциональным состоянием печени. Установлены корреляционные связи средней силы между уровнями аполипопротеинов, индексом аполипопротеинов и сывороточной АлТ, а также коэффициентом де Ритиса. Соответственно, нарастание уровня АлТ протекает на фоне повышенной выработки печенью белков атерогенных фракций липопротеинов, вероятно, участвующих в удалении избытка липидов из гепатоцитов как проявление элиминационной активности печени [20-21]. Установленная взаимосвязь может свидетельствовать о сложных внутриклеточных процессах, отражающих компенсаторные, защитные механизмы, направленные на сохранение адаптационного потенциала гепатоцитов. У женщин из групп сравнения были выявлены аналогичные

связи, однако по силе корреляции они соответствовали слабой и очень слабой степени.

Четкая зависимость между липидным метаболизмом и функциональными параметрами печени у женщин после оперативного вмешательства на щитовидной железе может служить еще одним подтверждением влияния дефицита тиреоидных гормонов на системные метаболические процессы, реализующиеся с непосредственным участием печени.

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

Гипотетическое соображение о большей степени выраженности метаболических расстройств и функциональных нарушений печени при сочетании факторов – послеоперационного гипотиреоза и наличия избыточной массы тела – в полной мере нашло подтверждение в ходе данного исследования. В настоящее время общепринято, что избыточная масса тела, особенно с андронидным типом жирораспределения, является мощным фактором, приводящим к развитию инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии. Указанные изменения были значимо выше в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом, что также подтверждается данными корреляционного анализа.

Таким образом, у пациенток с послеоперационным гипотиреозом выявляются типичные клинико-лабораторные признаки НАЖБП – инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, которые характеризуются большим кардиоваскулярным риском, чем у женщин с УЗ-признаками стеатоза печени без нарушения структуры и функционального состояния щитовидной железы. НАЖБП при гипотиреозе протекает без заметных функциональных нарушений печени, оцениваемых рутинными показателями биохимического анализа крови, что также характерно для НАЖБП, ассоциированной с метаболическим синдромом [22-23].

Установленные клинико-лабораторные аспекты НАЖБП у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом согласуются с результатами ранее проведенного нами экспериментального исследования на лабораторных животных с моделированием послеоперационного некомпенсированного гипотиреоза, воспроизводящего структурные изменения печени, аналогичные НАЖБП [24].

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-лабораторным и инструментальным признаками стеатогепатоза и протекает как малосимптомное поражение печени без отчетливых функциональных нарушений органа.
3. У женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом неалкогольная жировая болезнь печени характеризуется развитием инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии, выраженность которых определяется индексом массы тела и типом жирораспределения.

Литература/References

1. Кузма, Ф. Современная диагностика неалкогольной жировой болезни печени в клинике внутренних болезней / Ф. Кузма [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2016. – № 4. – С. 77-82.
2. Шиповская, А.А. Клинические особенности неалкогольной жировой болезни печени в гендерном аспекте / А.А. Шиповская, Н.А. Ларина, О.П. Дуданова // Journal of Biomedical Technologies. – 2016. – № 1. – С. 35-40.
3. Bellentani, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani // Liver Int. – 2017 – № 37. – P. 81-84.
4. Byrne, C.D. NAFLD: a multisystem disease / C.D. Byrne, G. Targher// J. Hepatol. – 2015. – Vol. 62, № 1. – P. 47-64.
5. Звенигородская, Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений / Л.А. Звенигородская // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 2. – С. 16-22.
6. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 2. – С. 24-42.
7. Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике / П.В. Селиверстов // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1. – С. 19-26.
8. Трухан. Д.И. Возможности гепатопротектора с пребиотическим действием в терапевтической практике / Д.И. Трухан // Медицинский совет. – 2016. – № 9. – С. 64-69.

9. Христич, Т.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности медикаментозной коррекции / Т.Н. Христич // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 15. – С. 10-12.
10. Звенигородская, Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: особенности патогенеза и лечения / Л.А. Звенигородская [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 8. – С. 6-13.
11. Короткая, Н.Н. Роль печени в метаболическом синдроме / Н.Н. Короткая, В.В. Бекезин // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 3. – С. 14-18.
12. Мусаев, Ф.Т. Нарушение углеводного обмена при неалкогольной жировой болезни печени / Ф.Т. Мусаев [и др.] // Научные исследования. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 61-64.
13. Глушаков, Р.И. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии / Р.И. Глушаков [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 77-84.
14. Килейников, Д.В. Анализ распространенности патологии щитовидной железы в Тверском регионе / Д.В. Килейников, А.Г. Иванов // Тверской медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 38-46.
15. Фадеев, В.В. Гипотиреоз: типичные ошибки в практике врача-интерниста / В.В. Фадеев, Ю.А. Мануйлова // Терапия. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 63-70.
16. Сазонова, Е.Г. Адипонектин, тиреоидные дисфункции и хроническая болезнь почек / Е.Г. Сазонова, Т.В. Мохорт // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2017. – № 1. – С. 65-69.
17. Серкин, Д.М. Роль инсулинорезистентности в формировании дислипидемий у пациентов с дисфункциями щитовидной железы / Д.М. Серкин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 1-10.
18. Bano, A. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study / A. Bano [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, № 8. – P. 3204-3211.
19. Eshraghian, A. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors / A. Eshraghian [et al.] // Arch. Iran Med. – 2013. – Vol. 16, № 10. – P. 584-589.
20. Маевская, М.В. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / М.В. Маевская, М.А. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 55-61.
21. Тишковский, С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа – звенья одного процесса / С.В. Тишковский, Э.В. Давыдчик, Л.В. Никонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 53, № 1. – С. 92-98.

22. Килина, О.Ю. Актуальность совершенствования методов ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени / О.Ю. Килина, Н.В. Ханарин, С.Н. Иванова // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2015. – № 12. – С. 50-55.
23. Тирикова О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / О.В. Тирикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 132, № 1. – С. 30-36.
24. Щелоченков, С.В. Морфологические изменения печени крыс, воспроизводящие картину неалкогольной жировой болезни печени в условиях экспериментального послеоперационного гипотиреоза / С.В. Щелоченков [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 14-19.