

Э. И. ГАСПАРЯН, Н. Н. САКАНЯН

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

Общепринятыми биохимическими методами и методом радиометрии бенгал-роз [13] проведено изучение некоторых показателей функции печени у больных гипотиреозом разной этиологии (48% — первичный послеоперационный гипотиреоз). Биохимические показатели носят незакономерный и диссоциированный характер. Метод радиометрии позволяет выявить общефункциональные нарушения со стороны печени в ранние сроки, а также в случаях замаскированных и стертых форм гипотиреоза.

Морфогистохимическое изучение печени крыс в динамике экспериментального гипотиреоза выявляет значительные изменения в стромально-сосудистых и паренхиматозных структурах. Степень выраженности функциональных и морфогистохимических изменений находится в прямой зависимости от продолжительности и степени гипотиреоидного состояния.

Печень является важным звеном в цепи обмена тиреоидных гормонов. Здесь происходят процессы дейодирования и дальнейших превращений тироксина и трийодтиронина [3, 12, 13, 16, 18, 21]. Это предопределяет практическую важность знания функциональных и морфологических изменений печени в условиях тиреоидной патологии, тем более что возникающие функционально-морфологические изменения в свою очередь могут усугубить течение тиреоидной патологии [1, 4, 5, 14].

Литературные данные о функциональных изменениях печени при гипотиреоидных состояниях немногочисленны. Имеющиеся сообщения о нарушении белково-синтетической [8, 15, 17, 19], желчеобразовательной и желчевыделительной [2, 14], гликогенообразовательной [7, 22] функций довольно противоречивы. Малочисленны и противоречивы также сведения о морфологических изменениях печени при недостаточности функции щитовидной железы. Дурлах [20], считая, что имеющие место изменения печени при гипотиреозе значительны и специфичны, предлагает термин «гипотиреоидная печень». Имеются указания на повышение количества гликогена и жира [10, 11] и, наоборот, о резком уменьшении здесь гликогена [6], об увеличении количества коллагеновых пучков с формированием грубых соединительнотканых перегородок [9].

Учитывая важность вопроса, а также немногочисленность и противоречивость литературных сведений о функционально-морфологических изменениях печени при гипотиреоидных состояниях, мы провели функциональное (у больных гипотиреозом) и морфологическое (в экспери-

менте) изучение печени в условиях названной патологии. У 100 больных гипотиреозом разной этиологии* и разной степени выраженности** общепринятыми биохимическими методами (общий белок, белковые фракции, реакция Таката-Ара, Ван-ден Берга, билирубин, общий сахар крови, холестерин крови, протромбиновый индекс), а также радиометрией печени с применением бенгал-роз J^{131} по методу Таплин-Генига изучалось функциональное состояние печени. Отмечено, что общепринятые биохимические методы в условиях изучаемой патологии выявляют сдвиги (гиперхолестеринемия, нарушение белково-синтетической функции) только у больных со средней и тяжелой формой течения гипотиреоза. Получаемые показатели при этом не закономерны и носят довольно диссоциированный характер. В то же время методом радиометрии можно выявить общифункциональные сдвиги на ранних этапах возникновения их во всех случаях не только выраженных, но и стертых форм гипотиреоза. Преимущество метода радиометрии проявляется также в том, что он позволяет выявить общифункциональные нарушения и в случаях замаскированных форм течения гипотиреоза. Метод основан на избирательном поглощении клетками печени краски, что позволяет определить как степень сосудистой проницаемости, так и функциональное состояние печеночных клеток. Оценка степени выраженности общифункциональных сдвигов со стороны печени при применении метода радиометрии производилась путем учета печеночного угла накопления бенгал-роз J^{131} . Если в контроле печеночный угол накопления равнялся $61,15^\circ \pm 0,47$, то в условиях слабо выраженного гипотиреоза он составлял $48,7^\circ \pm 0,62$ ($P < 0,001$), а при выраженном— $42,8^\circ \pm 0,728$ ($P < 0,001$).

Данные, полученные при определении СБИ и радиометрии печени, находились в прямой зависимости от давности заболевания. Динамическое же наблюдение за больными позволило отметить, что нарастание общифункциональных сдвигов приводит к углублению тиреоидной недостаточности. Радиометрия печени больных после лечения комплексным методом (заместительная терапия и физиотерапевтические методы лечения) указывала на медленный процесс обратимости имевших место в печени изменений. Печеночный угол накопления увеличивался на $2,2-7,2^\circ$, однако никогда не достигал уровня контроля.

Морфогистохимическое изучение печени было проведено в условиях эксперимента. Гипотиреоз моделирован: двусторонней субтотальной тиреоидэктомией—у 37 крыс; скормливанием животным 6 МТУ в дозе 30 мг/100 г веса животного—у 70 крыс и в условиях комбинации тиреоидэктомии и скормливания 6 МТУ—у 30 крыс. Животные забивались в динамике эксперимента. Продолжительность опытов до 60 дней.

Кусочки печени фиксировались в жидкости Карнуа и в формалине. Срезы окрашивались на жир суданом III и осмиевой кислотой, гематоксилин-эозином, толуидиновым синим на ацетатном буфере рН 4,8, пик-

* 48% из них составляли больные с первичным послеоперационным гипотиреозом.

** Степень гипотиреоза у больных определялась по тесту СБИ.

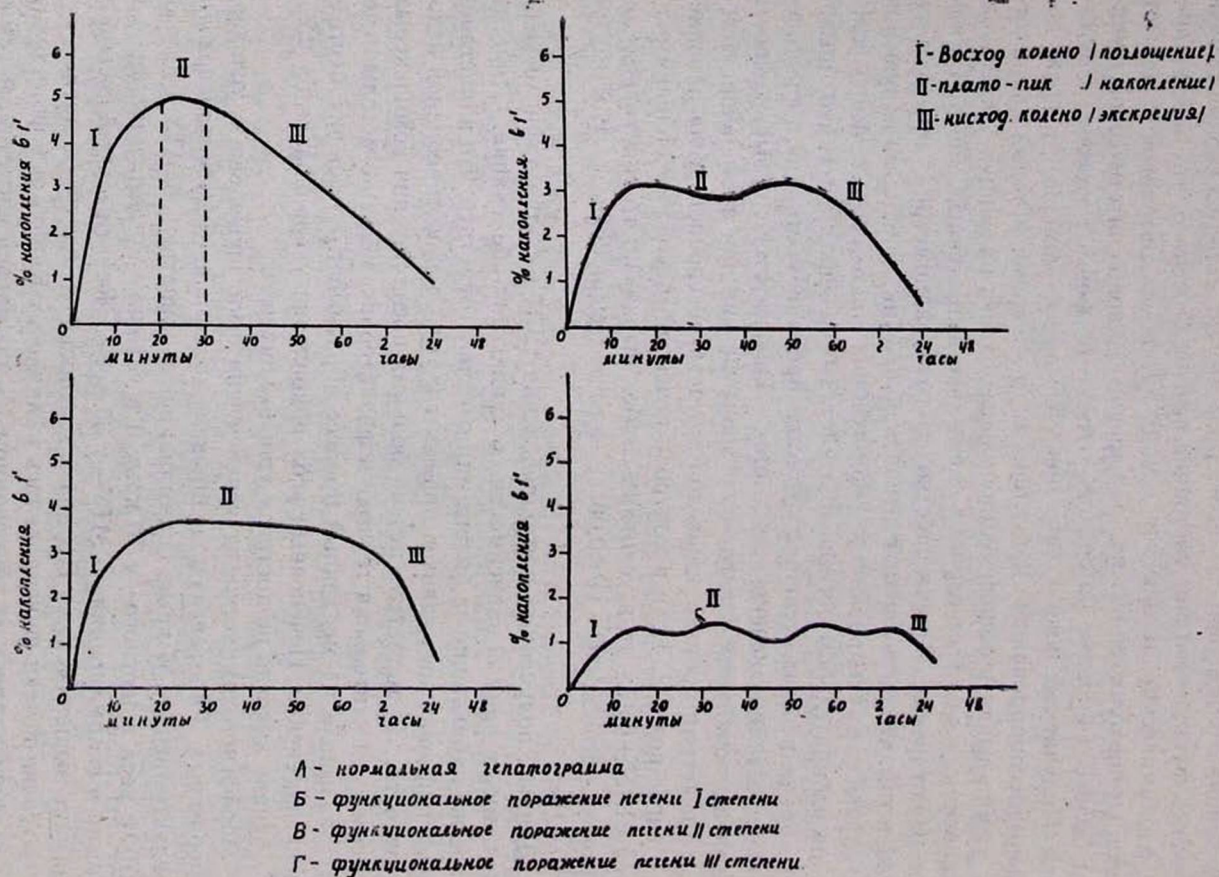


Рис. 1. Кривые накопления печеночными клетками бенгал-роз J13 при гипотиреозе разной степени.

рофуксинном по Ван-Гизону, пиронином по Браше (контроль—0,1% раствор рибонуклеазы), на гликоген по Шабадашу (контроль—амилаза слюны), на функционально активные аминокислоты белков с использованием нингидрина и реактива Шиффа по Ясума и Итчикава, импрегнировались серебром по Гомори, ставилась ШИК-реакция.

В печени животных из всех трех экспериментальных групп отмечены принципиально однотипные по своей морфологической сущности изменения. Уже в начальные сроки эксперимента у всех животных, преимущественно в III группе, отмечено муконидное набухание перидуктальной и периваскулярной соединительной ткани с умеренной γ -метахромазией. Иногда можно видеть участки значительного накопления отечной жидкости с некоторой дисконфлексацией печеночных балок в этих участках. Синусы расширены, купферовские клетки набухшие, округленные, часто десквамированные, с резко ШИК-положительной цитоплазмой (рис. 2 б). При ШИК-реакции отмечается выраженное диффузное прокрашивание соединительнотканых структур и стенок сосудов, а также базальных мембран синусоидов с нарушением четкости их строения. Интенсивность ШИК-положительного окрашивания возрастает в динамике эксперимента. Одновременно наблюдается огрубение всех названных выше структур, однако при окраске пикрофуксинном они не фуксинофильны. На импрегнированных препаратах в начальные сроки отмечается значительная смазанность, нечеткость аргирофильного каркаса со слабым восприятием серебра, а в поздние—огрубение и утолщение аргирофильных волокон.

По ходу ветвей печеночной вены, а также перидуктально отмечают скопления макрофагов и лимфоидных клеток (рис. 2 д). Частота появления этих скоплений, как и их размеры, в основном связана с продолжительностью эксперимента и особенно выражена в печени животных II и III группы. При окраске пиронином по Браше в названных скоплениях видны макрофаги с пиронинположительной цитоплазмой. Количество таковых значительно превалирует у животных III группы. Так, например, при подсчете макрофагов с пиронинположительной цитоплазмой на 1000 других стромальных клеток на 18-й день опыта отмечено, что они составляют у животных I группы $13 \pm 5,2$, II— 18 ± 5 , а у животных III группы— 25 ± 5 . Иногда можно видеть довольно глубокое инфильтрирование лимфоцитами и макрофагами межбалочных пространств (рис. 2 в). Параллельно с указанными стромальными изменениями в печени животных из всех трех экспериментальных групп отмечены значительные дистрофические изменения собственно печеночных клеток: резкое уменьшение количества РНК, функционально активных аминокислот белков при одновременном накоплении значительного количества гликогена (рис. 2 а). Интенсивность названных изменений возрастает со сроком эксперимента.

Среди описанных выше изменений особо привлекли внимание два типа изменений, которые, возникнув, приобретают в последующем значение факторов, имеющих пато- и морфогенетическое значение. Пер-

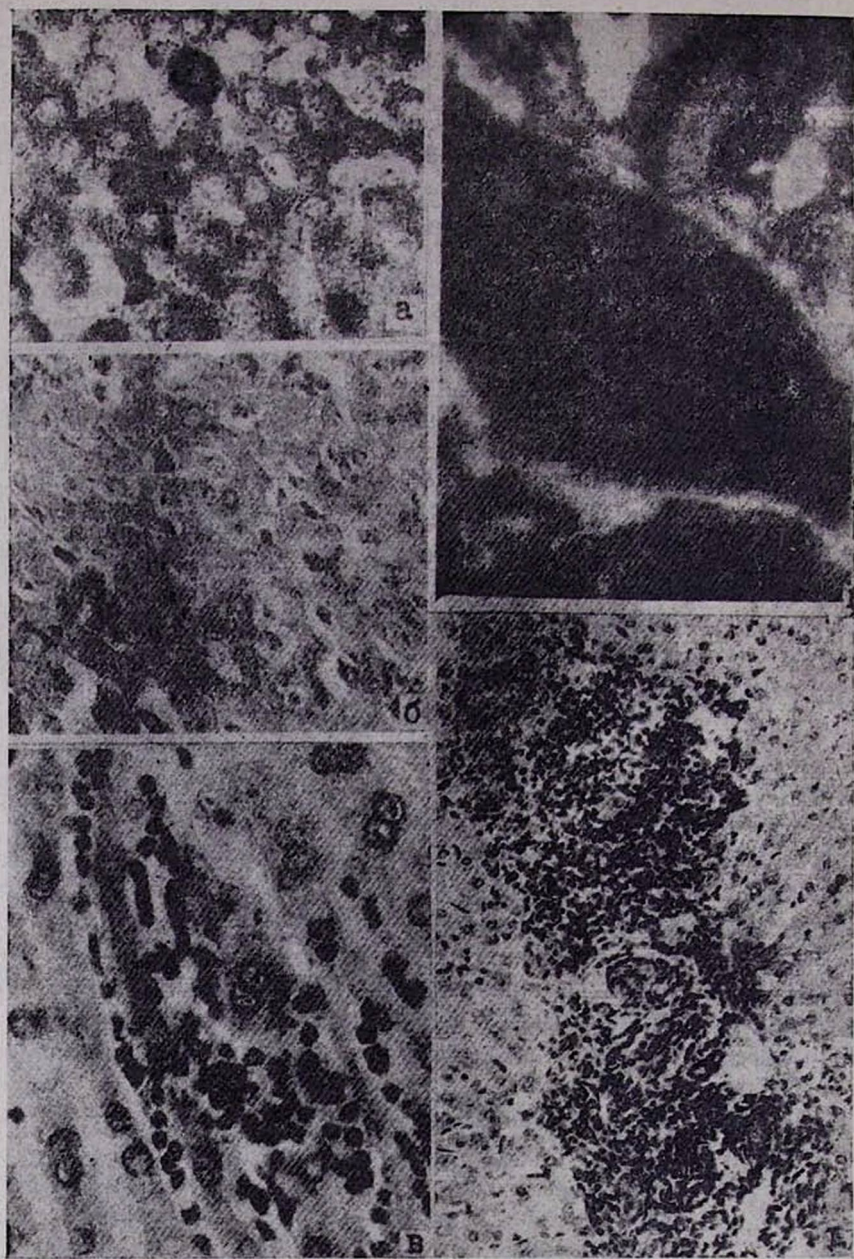


Рис. 2. а. Обилие зерен гликогена в печеночных клетках. Тиреоидэктомия и скармливание 6 МТУ. Продолжительность опыта 21 день. Окраска на гликоген по Шабдашу; 7×40 . б. Набухшие, округлившиеся, иногда десквамированные купферовские клетки с резко ШИК-положительной цитоплазмой. Тиреоидэктомия. 14-й день послеоперационного периода. ШИК-реакция; 7×40 . в. Инфильтрация межбалочных пространств лимфоцитами и макрофагами с пиронинположительной цитоплазмой. Скармливание 6 МТУ. Продолжительность опыта 13 дней. Гематоксилин-эозин. Иммерсия. г. Свечение стенки центральной вены и синусоидов. Иммунофлуоресцентная микроскопия. Непрямой метод Кунса. Иммерсия. д. Обширный макрофагально-лимфоцитарный инфильтрат в области перидуктального пространства. Скармливание 6 МТУ. Продолжительность опыта 30 дней. Гематоксилин-эозин; 10×20 .

вый—это морфологическое проявление выраженного в условиях изучаемой ситуации нарушения обмена сульфатированных полисахаридов. Накопление их в стенках синусоидов, капилляров, сосудов крупного калибра и в строме печени приводит к уплотнению и огрубению названных структур (склерозу) в поздние сроки эксперимента. Это не может не отразиться на одной из основных функций гистогематического барьера, часть которого составляют названные структуры, на их проницаемости. Снижение угла поглощения бенгал-роз J^{131} печеночными клетками у больных гипотиреозом можно в определенной мере объяснить этим моментом. В качестве теста, контролирующего выказанное предположение, мы избрали при морфологических исследованиях тест поступления в клетку предшественника ДНК—тимидина H^3 .

При автографическом методе исследования печени в динамике эксперимента было отмечено, что уже в начале эксперимента имеет место уменьшение количества печеночных клеток с мечеными ядрами. Так, если в контроле число таковых составляло на каждую 1000 печеночных клеток в среднем 32 ± 5 , то у подопытных (независимо от группы эксперимента) оно составляло приблизительно 15 ± 5 . После 25—30 дней опыта уменьшение количества клеток с мечеными ядрами значительно прогрессировало, и на 56—60-е дни их число составляло в среднем 7 ± 3 .

Не умаляя огромного значения самого фактора недостаточности тиреоидного гормона в обеспечении темпа обменно-трофических процессов в собственно печеночных клетках, факт снижения числа клеток с мечеными ядрами, по-видимому, следует связывать с нарушением сосудистой проницаемости в связи со склерозированием стенок синусоидов и сосудов.

Второй тип изменений, привлечший внимание,—это лимфоидно-макрофагальные инфильтраты с примесью в них макрофагов с пиронин-положительной цитоплазмой. Их появление может быть расценено как морфологическое свидетельство наслоения на имеющие место обменно-трофические нарушения в строме и со стороны печеночных клеток процессов аутоиммунного характера.

Иммунофлуоресцентная микроскопия, проведенная на криостатных срезах свежей печени, с применением непрямого метода Кунса, а также реакции связывания комплемента позволили отметить интенсивное свечение стенок центральных вен, базальных мембран синусоидов, а также стенок сосудов области перидуктальных пространств (рис. 2 г), что подкрепляет высказанное выше предположение.

В пользу возможности наслоения процессов аутоиммунного характера могут свидетельствовать данные о недостаточной эффективности лечебных мероприятий: у больных гипотиреозом восстановление функций печени никогда не доходит до уровня контрольных показателей.

Выводы

1. Радиометрия печени с помощью бенгал-роз J^{131} является надежным методом раннего выявления общифункциональных нарушений пе-

чени при гипотиреозе, особенно при стертых и замаскированных формах его.

2. Морфогистохимическое изучение печени в динамике эксперимента у животных с гипотиреозом позволило выявить выраженные изменения сосудисто-стромальных структур в форме накопления в них сульфатированных полисахаридов с исходом в склероз.

3. В генезе паренхиматозно-стромальных изменений печени при недостаточности гормона щитовидной железы имеет значение также фактор наложения иммунологических изменений, выявляемых как морфологически, так и иммунофлуоресцентными методами.

4. Имеется зависимость между выраженностью функциональных и морфологических изменений со стороны печени и продолжительностью, а также степенью выраженности гипотиреоидного состояния.

Кафедра патанатомии Ереванского мед. института,
Институт рентгенологии и онкологии МЗ Арм. ССР,
НИИ общей гигиены и профзаболеваний МЗ Арм. ССР

Поступила 13/І 1974 г.

Է. Ի. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Ն. Ն. ՍԱԿԱՆՅԱՆ

ՀԻՊՈԹԵՐԻՈԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԼՅԱՐԴՈՒՄ ՈՐՈՇ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԵՎ
ԷԲՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ-ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՀԱՐՑԻ ՄԱՍԻՆ

Ա Մ Փ Ն Փ Ո Ւ Մ

Առավել տարածված բերքամիական, ինչպես նաև բենգալ-ռոդ-J¹³² ռադիոչափական մեթոդներով հետազոտված է հիպոթերիոզով տառապող հիվանդների լյարդի ֆունկցիան: Ուսումնասիրված բերքամիական ցուցանիշները օրինաչափ բնույթ չեն կրում: Կիրառված ռադիոչափական մեթոդի հիման վրա հայտնաբերված է լյարդի ընդհանուր ֆունկցիոնալ կարողությունների անկում ինչպես հիվանդության վաղ շրջանում, այնպես և թույլ արտահայտված բողբոջված ընթացքի դեպքում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Архипенко В. А. В кн.: Тезисы докл. межреспубликанской конф. Прибалт. республик. Вильнюс, 1962, стр. 5.
2. Бадрутдинов М. Г. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1962, 8, 1, стр. 3.
3. Брайтман М. Я. Семіотика и дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний. Л., 1949.
4. Вейслер Л., Костинер В. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1958, 4, 5, стр. 29.
5. Гаврилова К. К. В кн.: Сборник научн. тр. Владивостокского мед. ин-та, 1962, стр. 43.
6. Голицынская М. Т. Патологическая физиология эндокринных желез. Ужгород, 1966, стр. 65.
7. Исиченко Н. А. Бюлл. эксперим. биол., 1953, 3, 5, стр. 33.

8. Ковтуняк В. А., Цапюк П. И., Мешицен И. Ф. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1970, 1, 1, стр. 64.
9. Костырев О. А. Изв. Сиб. отд-ния АН СССР, в. 3 (серия биол.-мед. наук), Новосибирск, 1967, стр. 110.
10. Лейтес Ф. Л. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1962, 53, 5, стр. 50.
11. Лейтес Ф. Л. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1962, 5, стр. 56.
12. Медведева Н. Б. Экспериментальная эндокринология. Киев, 1946.
13. Милку Шт. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1958, 4, 5, стр. 24.
14. Роднянский Б. Б. Медицинская радиология, 1963, 1, стр. 32.
15. Салганик Р. И. Биохимия, 1962, 6, стр. 649.
16. Туракулов Я. Х., Мирахмедов М. М. и др. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1973, 1, 65, стр. 69.
17. Шевчук В. И., Биров В. В. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1972, 10, стр. 116.
18. Шерешевский Н. А. Клиническая эндокринология. М., 1946.
19. Эпельбаум С. Е., Дергоусова Е. А. Биохимия, 1956, 21, 4, стр. 491.
20. Durlach J., Levillain R., Bouvet P. Ann. Endocrinol., 1954, 15, 2, 158.
21. Michel R. In: Les hypothyroidies Bâle, New-Jork, 1961, 1.
22. Schaub F. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk, 1958, 9, 1.