



Случай латентного течения тиреотоксикоза с преимущественно печеночными проявлениями

Якубовская А. Г., Колдынская Э. И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

Для цитирования: Якубовская А. Г., Колдынская Э. И. Случай латентного течения тиреотоксикоза с преимущественно печеночными проявлениями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 175–179. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-175-179

✉ Для переписки:

Якубовская

Алина Григорьевна

yakubgreg@mail.ru

Якубовская Алина Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики

Колдынская Элеонора Ильинишна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики

Резюме

Тиреотоксический гепатит развивается у 55–60% больных гипертиреозом, часто протекает бессимптомно и диагностируется случайно.

В статье приводится описание клинического случая тиреотоксического гепатита у пациентки 50 лет. Необычность заключается в том, что манифестные признаки гипертиреоза появились у пациентки через 5 месяцев после выявления повышения печеночных показателей в анализе крови.

В обсуждении рассматриваются современные данные по эпидемиологии, патогенезу и клинической картине поражения печени на фоне тиреотоксикоза.

Ключевые слова: тиреотоксический гепатит, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UBFTUF



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-175-179>

A case of latent course of thyrotoxicosis with predominantly hepatic manifestations

A. G. Iakubovskaia, E. I. Koldynskaia

Ryazan State Medical University, build. 9, Vysokovoltnaia str., Ryazan, 390026, Russia

For citation: Iakubovskaia A. G., Koldynskaia E. I. A case of latent course of thyrotoxicosis with predominantly hepatic manifestations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 175–179. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-175-179

✉ **Corresponding author:**

Alina G.**Iakubovskaia**

yakubgreg@mail.ru

Alina G. Iakubovskaia, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice; ORCID: 0000-0002-6994-1947, Researcher ID: AAM-8936-2020, SPIN — 8685-0410

Eleonora I. Koldynskaia, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice; ORCID: 0000-0002-9407-2851

Summary

Thyrotoxic hepatitis develops in 55–60% of patients with hyperthyroidism, it is often asymptomatic and diagnosed incidentally.

The article describes a clinical case of thyrotoxic hepatitis in a 50-year-old female. The case seems to be rare as the overt signs of hyperthyroidism manifested in the patient 5 months later than the changes in liver function tests in blood.

The current data on the epidemiology, pathogenesis and clinical picture of liver damage in thyrotoxicosis are represented in discussion.

Keywords: thyrotoxic hepatitis, thyrotoxicosis, Graves disease

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) – состояние, обусловленное повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови [1].

Самой частой причиной тиреотоксикоза является болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб), в основе которой лежит выработка антител к рецепторам к тиреотропному гормону (ТТГ), что приводит к усилению секреции гормонов щитовидной

железы. В результате отмечается поражение нервной системы, тахикардия и повышение артериального давления, глазные и другие симптомы [2]. Возможно также развитие поражения печени, которое, как правило, протекает бессимптомно, но в литературе описаны и случаи холестатического гепатита, и фульминантной печеночной недостаточности [3].

Клинический случай

Больная К., 50 лет, обратилась к врачу в связи с повышением уровня трансаминаз неясного генеза.

Из анамнеза известно, что повышение трансаминаз зафиксировано впервые в жизни за 2 месяца до обращения, при сдаче крови в качестве донора. Уровень АЛТ составил 293 Е/л, АСТ – 60 Е/л (референсные значения – до 31 Е/л для обоих показателей).

Пациентка отрицала злоупотребление алкоголем и прием наркотиков. Профессиональные вредности отсутствуют. Из сопутствующих заболеваний можно отметить гипертоническую болезнь в течение 6 лет, по поводу которой постоянно с того же времени принимает лозартан в дозе 50 мг в сутки, причем на фоне лечения удалось достигнуть целевых уровней артериального давления. Других значимых заболеваний не было. Другие лекарственные

препараты, а также биологически активные добавки в течение последних 6 месяцев не принимала. Менопауза в 45 лет.

При осмотре: Общее состояние удовлетворительное. Индекс массы тела – 25,4 кг/м². Окружность талии – 78 см. Кожные покровы обычной окраски, сыпи нет. На передней поверхности обеих голеней – плотные отеки, безболезненные, кожа над ними не изменена, стопы не отекают. Сердечно-сосудистая система и дыхательная система – без патологии. ЧСС – 74 в минуту. АД – 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, по краю реберной дуги, немного уплотнена. Стул 1 раз в день.

Проведено обследование:

Общий анализ крови: эритроциты – $3,74 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 110 г/л, тромбоциты – $231 \times 10^9/л$,

лейкоциты – $5,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 52%, лимфоциты – 36%, моноциты – 10%, эозинофилы – 2%, СОЭ – 4 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛТ – 254 Е/л, АСТ – 56 Е/л, гамма- глутамилтранспептидаза – 90 Е/л (референсное значение – до 50 Е/л), щелочная фосфатаза – 140 Е/л (референсное значение – до 258 Е/л), билирубин общий – 15 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,8 мкмоль/л, креатинин 51 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ – 106 мл/мин, общий холестерин – 5,3 ммоль/л, триглицериды – 1,85 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 2,66 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,6 ммоль/л, глюкоза – 4,8 ммоль/л, общий белок – 70 г/л, альбумин – 41,5 г/л, сывороточное железо – 17 мкмоль/л, ферритин – 68 мкг/л, церулоплазмин – в пределах нормальных значений.

Общий анализ мочи и копрограмма – без особенностей. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный

Маркеры вирусных гепатитов (HBs-Ag, аНВе, аНВсog IgM и суммарный, анти-НСV IgM и IgG) – отрицательные.

Маркеры аутоиммунного повреждения печени: антинуклеарные антитела, антитела к гладкомышечным клеткам, антитела к микросомам печени и почек 1 типа отрицательны. Анализ на антитела к митохондриям решено было не проводить в связи с нормальными показателями щелочной фосфатазы.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:

Эхогенность печени не изменена, косовертальный размер правой доли – 128 мм. Воротная вена: 8 мм в диаметре, не расширена. Желчный пузырь: 46 × 22 мм, стенка 3 мм, содержимое однородное, без конкрементов. Холедох: 3 мм в диаметре, протоки не расширены.

Поджелудочная железа: головка – 26 мм, тело 20 мм, хвост 24 мм, структура однородна, эхогенность не изменена, вирсунгов проток не расширен. Селезенка: 98 × 40 мм, структура однородна, селезеночная вена 4 мм, не расширена.

С учетом того, что у пациентки был выявлен отек голеней неясного генеза, больная была проконсультирована кардиологом и сосудистым хирургом. Причина отеков выявлена не была.

По результатам обследования причина повышения трансаминаз выявлена не была.

Обсуждение

Гипертиреоз характеризуется полиорганным поражением, включающим в себя изменения со стороны сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем органов, в том числе поражением печени [4]. По данным недавно проведенного мета-анализа [5], изменения хотя бы одного из показателей функции печени отмечают у 55–60% больных.

Печень – главный орган метаболизма тиреоидных гормонов. Около 80% трийодтиронина образуется из тироксина путем дейодирования в печени и почках. Кроме того, белки-переносчики

был поставлен диагноз: «Гепатит неясного генеза умеренной степени активности». Назначено лечение: адеметионин 400 мг 2 раза в сутки на срок до 3 месяцев.

На фоне лечения уровень АЛТ снизился до 165 Е/л, АСТ – 53 Е/л, гамма- глутамилтранспептидаза – 116 Е/л; отеки голеней сохранялись.

Через 5 месяцев после начала заболевания у больной начали повторяться эпизоды повышения артериального давления до 180/100 мм рт. ст, сопровождавшиеся сердцебиением с ЧСС до 112 ударов в минуту. Пациентка стала отмечать нарастающую мышечную слабость и раздражительность, появились жалобы на повышенную потливость, покраснение лица в виде «приливов», ощущение песка в глазах, отечность век. Обратилась к эндокринологу, проведено обследование на тиреотоксикоз.

В анализах: Тиреотропный гормон – 0,005 мкМЕ/мл (референсные значения – 0,27–4,2 мкМЕ/мл), трийодтиронин свободный – 13,04 пмоль/л (референсные значения: 3,0–5,6 пмоль/л), тироксин свободный – 3,39 мкг / 100 мл (референсные значения – 0,8–2,1 мкг/100 мл).

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы: общий объем железы – 18,5 мл, структура органа крупнозернистая, усилен стромальный компонент, экзогенность снижена.

Поставлен диагноз: диффузный токсический зоб 1 степени. Тиреотоксикоз легкой степени тяжести. Артериальная гипертензия 1 стадии, неконтролируемая, риск 2, целевой уровень артериального давления 120–129/70–79 мм рт.ст. Назначен тиамазол в дозе 10 мг 3 раза в день.

При контрольном обследовании через 2 месяца после начала терапии АЛТ – 31 Е/л, АСТ – 23 Е/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 59 Е/л.

В течение года доза тиамазола постепенно снижалась до 2,5 мг/сутки, уровень тиреотропного гормона нормализовался (3,9 мкМЕ/мл). АЛТ – 32 Е/л, АСТ – 14 Е/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 49 Е/л. Глазные симптомы были купированы, артериальное давление вновь контролировалось на привычной дозе лозартана, плотный отек голеней (претибиальная микседема) разрешился.

На основании эффекта от проводимой терапии диагноз был окончательно подтвержден и сформулирован следующим образом: Диффузный токсический зоб 1 степени. Тиреотоксикоз легкой степени тяжести. Тиреотоксический гепатит низкой степени активности.

тиреоидных гормонов (тироксинсвязывающий глобулин, транстиретин, альбумин и липопротеин) также синтезируются преимущественно в печени [4, 6]. Функция этих белков заключается в поддержании постоянной концентрации свободных гормонов щитовидной железы и в обеспечении их немедленной и постоянной доступности для периферических тканей. С другой стороны, тиреоидные гормоны играют важную роль в нормальном функционировании печени: регулируют уровень лигандин, анион- связывающего белка, и через

него влияют на активность глюкуронилтрансферазы и обмен билирубина [4, 6].

Описано несколько механизмов поражения печени при тиреотоксикозе. Нередко упоминается венозный застой вследствие развития сердечной недостаточности с высоким выбросом, но у нашей больной данное осложнение тиреотоксикоза отсутствовало. Еще одним из вариантов патогенеза считается развитие относительной гипоксии гепатоцитов [6]. Тиреотоксикоз может повысить потребность тканей в кислороде до такой степени, что она не может быть компенсирована печеночным кровотоком. Периферические области печеночных долек – наиболее чувствительные к ишемии участки, и именно в них в тяжелых случаях может развиваться некроз. В патогенезе нарушения функции печени также играют роль такие факторы, как повышение уровня антител к рецепторам ТТГ [7], разрушение гепатоцитов вследствие усиления распада гликогена и белка [4], апоптоз [8] и оксидативный стресс [9]. Рецепторы к ТТГ экспрессируются на поверхности гепатоцитов, и, возможно, их стимуляция специфическими для болезни Грейвса антителами приводит к воспалительному ответу в печени [7].

Еще одним компонентом патогенеза считается оксидативный стресс: при гипертиреозе нарушается окислительно-восстановительный баланс клетки, образуется повышенное количество радикалов кислорода, нарушается работа митохондрий, активируется перекисное окисление липидов и белков [9], что приводит к развитию воспаления и дистрофическим изменениям клеток. Существует предположение, что избыточное количество триглицеридов опосредованно приводит к индукции апоптоза гепатоцитов по митохондриально-зависимому механизму [8].

У нашей пациентки диагноз тиреотоксического гепатита не подлежит сомнению, но не надо забывать и о необходимости дифференциальной диагностики: возможно развитие токсического гепатита вследствие побочных эффектов лекарственных препаратов, применяющихся в лечении

диффузного токсического зоба, а также наличие у пациента сопутствующего заболевания печени другого генеза (например, неалкогольной жировой болезни печени, вирусного гепатита и т.п.). У 10% пациентов болезнь Грейвса сопровождается аутоиммунным поражением другого органа, в том числе первичным билиарным холангитом и аутоиммунным гепатитом [10].

Клинически у пациента чаще выявляется нетяжелый самоограничивающийся гепатит с повышением трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы и небольшим повышением билирубина. Часто отмечается повышение и щелочной фосфатазы, но необходимо помнить, что повышение уровня этого фермента может быть объяснено не только поражением печени, но и вовлечением в патологический процесс костной ткани. Гораздо реже развивается холестатический гепатит, изредка описываются случаи выраженной гепатомегалии и фульминантной печеночной недостаточности [3, 4].

Факторами риска развития поражения печени могут быть концентрация ТТГ менее 0,02 мМЕ/л, мужской пол и черная раса [6], а также высокий уровень свободного тироксина в крови (> 70,5 пмоль/л), развитие сердечной недостаточности и тахикардия более 90 ударов в минуту [4].

Гистологические изменения при нетяжелом поражении печени обычно неспецифичны. Выявляется воспаление долек с небольшой инфильтрацией, состоящей из полиморфных лейкоцитов, эозинофилов и лимфоцитов. Характерна жировая дистрофия гепатоцитов, изменения ядер, гиперхроматизм ядер гепатоцитов и вакуолизация цитоплазмы. Дополнительно у некоторых пациентов может обнаруживаться фокальный или диффузный центрлобулярный некроз и перивенулярный фиброз [3, 4].

Терапия тиамазолом или пропилтиоурацилом приводит к нормализации биохимических печеночных показателей в большинстве случаев (до 83% для АЛТ и 87% для АСТ по данным мета-анализа) [5], что и наблюдалось в данном клиническом случае.

Заключение

Необычность данного клинического случая заключается в том, что явные признаки тиреотоксикоза (такие, как тахикардия, неконтролируемая артериальная гипертензия) развились у пациентки только через 5 месяцев после выявления поражения печени. Единственным специфическим симптомом, отмечавшимся с самого начала заболевания, была микседема. Это подтверждает необходимость обследовать функцию щитовидной железы всем пациентам с бессимптомным повышением печеночных показателей неясного генеза.

Литература | References

1. Russian Association of Endocrinologists. Diffuse toxic goiter. Clinical guidelines. 2021. 35p. Available at: URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/klinreki_dtz_final.pdf (Access at: 12.09.2022.)
Диффузный токсический зоб. Клинические рекомендации / М: 2021. – 35с. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/klinreki_dtz_final.pdf
2. Dedov I. I. Endocrinology: national guideline, ed. I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. 2nd edition. Moscow, GEOTAR-Media, 2022, 1112p. (in Russ.)
Дедов, И. И. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1112 с.: ил. – 1112 с.
3. Barzilay-Yoseph L., Shabun A., Shilo L., Hadary R., Nabriski D., Kitay-Cohen Y. Thyrotoxic Hepatitis. *Isr Med Assoc J*. 2011; 13: 448–450.
4. Yorke E. Hyperthyroidism and Liver Dysfunction: A Review of a Common Comorbidity *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022 Feb 7; 15: 11795514221074672. doi: 10.1177/11795514221074672.
5. Scappaticcio L., Longo M., Maiorino M. I., et al. Abnormal liver blood tests in patients with hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2021;31:884–894. doi: 10.1089/thy.2020.0715.
6. Lin T.Y., Shekar A. O., Li N., et al. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86(5): 755–59. doi: 10.1111/cen.13312.
7. He K., Hu Y., Xu X. H., Mao X. M. Hepatic dysfunction related to thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014; 122(06): 368–372. doi: 10.1055/s-0034-1375667.
8. Upadhyay G., Singh R., Kumar A., Kumar S., Kapoor A., Godbole M. M. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. *Hepatology* 2004;39(4):1120–30. doi: 10.1002/hep.20085.
9. Venditti P., Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol. Life Sci*. 2006; 63: 414–434. doi: 10.1007/s00018-005-5457-9.
10. Апаркина А. В., Кашкина Е. И., Маркова А. А., et al. Thyrotoxic hepatitis during pregnancy (clinical case). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 155–158 (In Russ.). doi: 10/31146/1682-8658-ecg-194-10-155-158.
Апаркина А. В., Кашкина Е. И., Маркова А. А. и соавт. Тиреотоксический гепатит при беременности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 194. – N10. – С. 155–158. doi: 10/31146/1682-8658-ecg-194-10-155-158.