

Тиреотоксический гепатит

© Д.В. Пикулев*, А.В. Клеменов

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 30», Нижний Новгород, Россия

Патология печени при гипертиреозе в большинстве случаев ограничивается бессимптомным изменением лабораторных показателей и гораздо реже приобретает клиническое воплощение. Выделяют три клинических варианта поражения печени у больных гипертиреозом: лекарственные гепатиты, развивающиеся в ответ на прием тиреостатиков (главным образом, пропилтиоурацила), сопутствующие аутоиммунные заболевания печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз) и гепатопатии как непосредственное проявление тиреотоксикоза (тиреотоксические гепатиты). Тиреотоксические гепатиты встречаются редко и трудны для диагностики. Многообразие этиологических факторов поражения печени при гипертиреозе, универсальность клиники и отсутствие специфических гистологических маркеров затрудняют установление правильного диагноза.

Описан клинический случай болезни Грейвса, осложненной тяжелым тиреотоксическим гепатитом с отечно-асцитическим синдромом и гипербилирубинемическим кризом. Диагноз тиреотоксического гепатита был установлен после исключения других причин поражения печени. Наличие сопутствующей тиреогенной миокардиодистрофии с кардиомегалией и фибрилляцией предсердий потребовало исключения «кардиогенной печени» и затрудняло диагностику. Нормализация тиреоидного статуса на фоне лечения мерказолилом сопровождалась уменьшением клинических проявлений гепатита и положительной динамикой лабораторных показателей функции печени.

Приведен краткий обзор данных о клинических вариантах и механизмах поражения печени у больных тиреотоксикозом.

Ключевые слова: тиреотоксический гепатит, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, гепатит.

Thyrotoxic hepatitis

© Dmitry V. Pikulev*, Aleksey V. Klemenov

Municipal Clinical Hospital no. 30, Nizhny Novgorod, Russia

In most cases, liver pathology in hyperthyroidism is confined to asymptomatic changes in laboratory indices, while clinical signs are much rarer. Three clinical variants of liver pathology in patients with hyperthyroidism can be differentiated: drug-induced hepatitis that develop in response to administration of thyrostatic agents (mainly propylthiouracil); concomitant autoimmune liver diseases (autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis), and hepatopathies as a direct manifestation of thyrotoxicosis (thyrotoxic hepatitis). Thyrotoxic hepatitis is a rare condition difficult to diagnose. The variety of etiological factor of liver pathology in hyperthyroidism, universal clinical symptoms, and the lack of specific histological markers make it difficult to make a correct diagnosis. A clinical case of Graves' disease complicated with severe thyrotoxic hepatitis, the edema-ascites syndrome and hyperbilirubinemia is reported. The patient was diagnosed with thyrotoxic hepatitis after all other reasons for liver pathology have been ruled out. The concomitant thyrogenic myocardiodystrophy, cardiomegaly and atrial fibrillation required ruling out the diagnosis of cardiogenic liver injury and made diagnosing more difficult. Normalization of the thyroid status in patients receiving mercazolyl therapy was accompanied by alleviation of clinical symptoms of hepatitis and the positive dynamics of the indices of liver function tests. A brief review of the data on clinical variants and mechanisms of liver injury in patients with thyrotoxicosis is presented.

Keywords: thyrotoxic hepatitis, thyrotoxicosis, Graves' disease, hepatitis.

Фундаментальная роль печени в метаболических процессах и ее тесная связь с органами эндокринной системы обуславливают ее поражение при патологии щитовидной железы. Поражение печени при гипертиреозе в большинстве случаев ограничивается бессимптомным изменением лабораторных показателей и гораздо реже приобретает клиническое воплощение. Частота биохимических отклонений у пациентов с впервые диагностированным гипертиреозом достигает 45–90% [1], и уточнение тиреоидного статуса признается оправданным при повышении печеночных ферментов неясной этиологии [2, 3]. Клинически значимые случаи поражения печени на фоне гипертиреоза редки и представлены единичными описаниями. Одна из наиболее основательных «коллекций» принадлежит D. Mazo

и соавт. [4], обобщившим сведения о 8 случаях, 2 из которых завершились летальным исходом, а один потребовал трансплантации печени.

Заболевания печени у больных гипертиреозом могут выступать в трех ипостасях: лекарственные гепатиты, развивающиеся в ответ на прием тиреостатиков, сопутствующие аутоиммунные заболевания печени и, наконец, гепатопатии как непосредственное проявление тиреотоксикоза [4–6]. Гепатотоксичность тиреостатиков проявляется менее чем в 0,5% случаев [4] и чаще бывает связана с применением пропилтиоурацила, чем метимазола, в основном метаболизирующегося почками. Отмечены случаи токсического гепатита и на фоне лечения радиоактивным йодом [7]. Универсальная аутоиммунная природа патологического процесса

объясняет случаи сочетания болезни Грейвса с аутоиммунным гепатитом [4, 5, 8] и первичным билиарным циррозом [6].

Из трех вариантов поражения печени при тиреотоксикозе лишь последний, очевидно, может рассматриваться в контексте патогенного влияния тиреоидных гормонов. В уже упомянутой статье D. Mazo и соавт. [4] из 8 описанных случаев 2 было представлено аутоиммунным гепатитом, еще 3 — лекарственным гепатитом, индуцированным пропилтиоурацилом, и лишь оставшиеся 3 случая — собственно отражением тиреотоксикоза. Механизм развития тиреотоксического гепатита объясняется диспропорцией между кровоснабжением и метаболическими затратами печени, развивающейся в условиях повышенного сердечного выброса [6, 9]. Правожелудочковая сердечная недостаточность, вызванная тиреогенной миокардиодистрофией, может усугубить повреждение печени [4, 9]. Концепция прямого токсического действия избытка гормонов щитовидной железы на печень убедительного подтверждения не нашла [9], хотя и продолжает обсуждаться [5].

Описание клинического случая

Больной М., 56 лет, поступил в городскую клинику с жалобами на желтуху, потемнение мочи, слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, отеки ног, увеличение живота, похудание. Из анамнеза выяснилось, что последние 5 лет у больного наблюдается постоянная форма мерцательной аритмии (попытки восстановления синусового ритма не предпринимались), а 6 мес назад был установлен диагноз цирроза печени. Самочувствие больного ухудшилось в течение последних 2 мес, когда появились и усилились вышеуказанные жалобы.

При поступлении состояние расценено как тяжелое. Больной истощен (после устранения отеков: рост 176 см, масса тела 52 кг, индекс массы тела 16,8 кг/м²), кожа и склеры интенсивно желтушны. Границы сердца расширены влево, тоны аритмичные 98 в минуту, на верхушке сердца и у основания мечевидного отростка систолический шум. Живот равномерно увеличен за счет асцита. Печень плотная, с гладкой поверхностью, чувствительная при пальпации, выступает из-под края реберной дуги на 5 см.

Общий анализ крови документировал легкую анемию (гемоглобин 108 г/л, эритроциты $3,5 \cdot 10^{12}/л$), которая сопровождалась сниженным уровнем железа (8,6 мкмоль/л) и достаточно высоким уровнем ферритина (230 мкг/л). Отмечены гипербилирубинемия (общий билирубин 279,2 мкмоль/л, прямой билирубин 224,6 мкмоль/л, непрямой билирубин 54,6 мкмоль/л), повышение уровня трансаминаз (АСТ 101,4 Ед/л, АЛТ 58 Ед/л), низкие значения фи-

бриногена (1,02 г/л) и общего холестерина (1,87 г/л), диспротеинемия (альбумины 40,7%, γ -глобулины 33,1%), уробилинурия. Маркеры вирусных гепатитов В и С оказались отрицательными.

УЗИ установило повышенную эхогенность печени и умеренную гепатомегалию — косовертикальный размер 167 мм (норма до 150 мм). Зафиксировано увеличение диаметра воротной вены — 13,5 мм (норма до 12 мм) и нижней полой вены — 21 мм (норма до 15—16 мм). Диаметры желчных протоков, размер селезенки в пределах нормы. Подтверждено значительное количество жидкости в брюшной полости.

Эзофагогастродуоденоскопия существенных изменений не выявила.

ЭКГ подтвердила наличие фибрилляции предсердий с частотой активации желудочков 78—136 в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка.

Таким образом, заболевание было представлено желтухой, гепатомегалией, нарушением ритма по типу фибрилляции предсердий, сердечной недостаточностью, отечно-асцитическим синдромом. Отклонения лабораторных показателей укладывались в цитолитический, мезенхимально-воспалительный и гепатодепрессивный (гипоальбуминемия, гипофибриногенемия, гипохолестеринемия) синдромы. С учетом выявленного диффузного поражения печени и неизмененных желчных протоков наиболее вероятным признано предположение о печеночном характере желтухи. Стандартное лечение сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды) в сочетании с препаратом урсодезоксихолевой кислоты привели к быстрому устранению отеков и асцита, значительному уменьшению одышки; желтуха тем не менее сохранялась.

Выполненная для уточнения диагноза магнитно-резонансная томография констатировала отсутствие изменений формы, размеров, структуры и плотности печени и селезенки, просвета внутрипеченочных протоков, лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства; диаметры воротной и нижней полой вен на фоне проведенного лечения приобрели нормальные значения, свободной жидкости в брюшной полости не отмечалось.

Отрицательные маркеры вирусных гепатитов, отсутствие холедохоэктазии и структурных изменений печеночной ткани не давали оснований говорить о первичном поражении печени и желчевыводящей системы. Мерцательная аритмия, тотальная сердечная недостаточность, кардиомегалия в сочетании с систолическим шумом свидетельствовали о возможном пороке сердца. В подобных обстоятельствах желтуха и гепатомегалия могли рассматриваться как проявление кардиального фиброза печени, однако в эту версию не укладывался высокий и

стойкий уровень билирубина и выраженные лабораторные признаки гепатодепрессии.

Проведенная эхокардиография выявила признаки легочной гипертензии и легочного сердца: дилатацию полостей предсердий (левое 4,3 см, правое 6,9×5,0 см) и правого желудочка (3,0 см), увеличение диаметра легочной артерии 2,8 см, трикуспидальную регургитацию II степени. Клапанные створки оказались интактны, нарушений локальной сократимости миокарда не отмечено, фракция выброса составила 65%.

При так называемой «кардиогенной печени» происходит поражение печеночной ткани вследствие повышения центрального венозного давления и недостаточности артериальной перфузии. В клинической картине на первый план выступает гепатомегалия, тогда как желтуха обычно выражена незначительно. На фоне правожелудочковой недостаточности могут развиваться гипербилирубинемические кризы со значительным подъемом билирубина, преимущественно его прямой фракции. Наиболее часто кардиальный цирроз печени развивается при пороках трехстворчатого клапана или констриктивном перикардите и в большинстве случаев протекает латентно, без выраженных обострений. Таким образом, имевшаяся у больного правожелудочковая недостаточность несомненно могла привести к застоным явлениям в печени, но остался необъяснимым тот факт, что полная ликвидация отечно-асцитического синдрома (на фоне стандартного лечения сердечной недостаточности), исчезновение признаков портальной гипертензии, нормализация размеров печени не восстановили функциональное состояние последней.

В круг болезней с одновременным вовлечением сердца с развитием фибрилляции предсердий и печени входят поражения щитовидной железы, протекающие с явлениями гипертиреоза. При целенаправленном осмотре больного были выявлены положительные глазные симптомы Дельримпля и Штельвага, выраженный блеск глаз, тремор тела и конечностей, экзофтальм. Ультразвуковое исследование установило пониженную экзогенность и увеличение объема щитовидной железы до 26,2 см³. Признаки манифестного тиреотоксикоза были документированы уровнем гормонов: Т₄ свободный 45,0 пмоль/л (норма 10,0—23,2 пмоль/л), Т₄ общий 37,0 нмоль/л (норма 52—155 нмоль/л), Т₃ 0,4 нг/мл (норма 0,8—2,8 нг/мл), ТТГ 0 мкМЕ/мл (норма 0,23—3,4 мкМЕ/мл).

Лабораторные и клинические признаки тиреотоксикоза дали основание к назначению тиамазола, что привело к уменьшению желтухи и быстрой положительной динамике лабораторных показателей. При контрольном лабораторном исследовании отмечено значительное снижение гипербилирубинемии и нормализация уровня трансаминаз:

общий билирубин 55,6 мкмоль/л, прямой билирубин 50,9 мкмоль/л, АСТ 35,4 Ед/л, АЛТ 35,1 Ед/л. Уровень тиреоидных гормонов составил: Т₄ свободный 19,6 пмоль/л; Т₄ общий 58,0 нмоль/л, Т₃ 0,99 нг/мл, ТТГ 0,1 мкМЕ/мл.

Окончательный диагноз: диффузный токсический зоб I степени (по ВОЗ), тиреотоксикоз тяжелой степени. Тиреогенная миокардиодистрофия, кардиомегалия, постоянная форма фибрилляции предсердий, СН IIБ стадии. Тиреотоксический гепатит тяжелого течения, гипербилирубинемический криз, отечно-асцитический синдром. Анемия хронических заболеваний легкой степени. Недостаточность питания II степени.

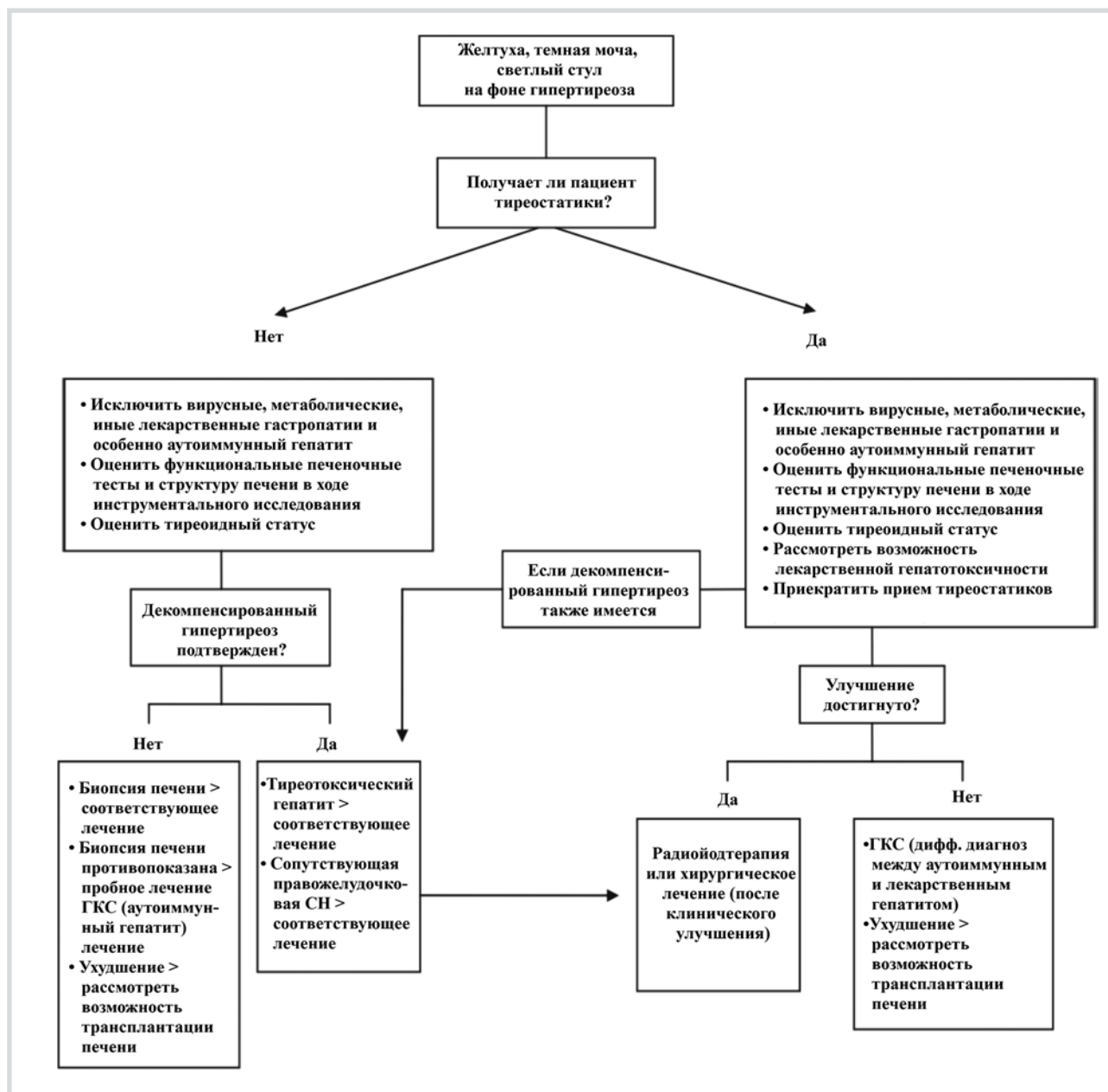
Заключение

Интенсивная желтуха при тяжелом течении тиреотоксикоза описывалась в публикациях, относящихся еще к 20—40-м годам прошлого века. Однако ошибочно считать, что в настоящее время при современном уровне диагностики и лечения проблема поражений печени при заболеваниях щитовидной железы перестала быть актуальной.

Многообразие этиологических факторов вовлечения печени при гипертиреозе, универсальность клиники и отсутствие специфических гистологических маркеров печеночных поражений затрудняют установление правильного диагноза. Нарушение функции печени у пациентов с гипертиреозом включают лекарственно-индуцированные поражения, сопутствующие аутоиммунные заболевания и собственно тиреотоксический гепатит. Нами описан клинический случай тиреотоксического гепатита, развившийся на фоне болезни Грейвса и осложненного отечно-асцитическим синдромом и гипербилирубинемическим кризом. Сопутствующая тиреогенная миокардиодистрофия с кардиомегалией и фибрилляцией предсердий затрудняла диагностику и потребовала исключения «кардиогенной печени».

Комментируя приведенный случай, хотелось бы обратить внимание на изолированное повышение концентрации свободного Т₄ при исходно пониженных уровнях общего Т₄ и Т₃. Очевидно, выраженное снижение белково-синтетической функции (факт гепатодепрессии подтвержден лабораторно) привело к снижению синтеза белков-переносчиков тиреоидных гормонов, и только уровень свободного (не связанного с белками) Т₄ оказался информативным. Показательно, что на фоне лечения концентрации общего Т₄ и Т₃ возросли, что косвенно свидетельствовало о нормализации функции печени.

В завершение сошлемся на приведенный в работе D. Mazo и соавт. [4] алгоритм ведения пациента с



Алгоритм ведения пациентов с поражением печени на фоне гипертиреоза [4].

поражением печени, связанным с гипертиреозом (см. рисунок).

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ И КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Проведенная поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства членов авторского коллектива.

Медицинские сведения о пациенте публикуются с его письменного согласия.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Д.В. Пикулев, А.В. Клеменов; сбор и обработка материалов — Д.В. Пикулев, А.В. Клеменов; анализ полученных данных, написание текста — А.В. Клеменов, Д.В. Пикулев; редактирование текста — А.В. Клеменов.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by graves' disease and painless thyroiditis. *Thyroid*. 2008;18(3):283-287. doi: 10.1089/thy.2007.0189
2. Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):553-563. doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.014

3. Bredert M, Offensperger S, Blum HE, Fischer R. Weight loss and severe jaundice in a patient with hyperthyroidism. *Z Gastroenterol.* 2011;49(9):1267-1269. doi: 10.1055/s-0029-1246059
4. de Campos Mazo DF, de Vasconcelos GB, Pereira MA, et al. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism. *Clin Exp Gastroenterol.* 2013;6:9-17. doi: 10.2147/ceg.S39358
5. Khemichian S, Fong TL. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(5):337-339. PMC3127041.
6. Shetty S, Rajasekaran S, Venkatakrishnan L. Grave's disease and primary biliary cirrhosis-an unusual and challenging association. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):66-67. doi: 10.1016/j.jceh.2013.08.001
7. Jhummon NP, Tohooloo B, Qu S. Iodine-131 induced hepatotoxicity in previously healthy patients with grave's disease. *Thyroid Res.* 2013;6:4. doi: 10.1186/1756-6614-6-4
8. Sarkhy A, Persad R, Tarnopolsky M. Muscle weakness in a girl with autoimmune hepatitis and graves' disease. *Eur J Pediatr.* 2009;168(2):241-243. doi: 10.1007/s00431-008-0738-6
9. Barzilay-Yoseph L, Shabun A, Shilo L, et al. Thyrotoxic hepatitis. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(7):448-450.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Клеменов Алексей Викторович — д.м.н., доц. [Aleksey V. Klemenov, MD, PhD, assistant professor]; адрес: Россия 603157, Нижний Новгород, ул. Березовская, д.85 А [address: 85A Berezovskaya street, Nizhniy Novgorod, 603157 Russia]; e-mail: klemenov_av@list.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3403-0713>; eLibrary SPIN-код: 1559-4472

Пикулев Дмитрий Владиславович — к.м.н., доц. [Dmitriy V. Pikulev, MD, PhD, assistant professor]; e-mail: voendoctor@mail.ru, eLibrary Author ID: 588717.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Пикулев Д.В., Клеменов А.В. Тиреотоксический гепатит // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т.63. — №1. — С. 46-50. doi: 10.14341/probl201763146-50

Получена: 15.03.2016. Принята к публикации: 28.11.2016. Опубликована: 25.02.2017.

TO CITE THIS ARTICLE:

Pikulev DV, Klemenov AV. Thyrotoxic hepatitis. *Problems of endocrinology.* 2017;63(1):46-50. doi: 10.14341/probl201763146-50

Received: 15.03.2016. Accepted: 28.11.2016. Published online: 25.02.2017.