

УДК

DEEPAK JAIN¹, AGGARWAL H.K.¹, SUHAS SINGLA¹, SUNIL PAWAR¹, PROMIL JAIN², ANSHUL MITTAL¹¹ Pt BD Sharma PGIMS, Department of Medicine, Rohtak, India² Pt BD Sharma PGIMS, Department of Pathology, Rohtak, India

ГИПЕРТИРЕОЗ, МАНИФЕСТИРОВАВШИЙ В ФОРМЕ ЖЕЛТУХИ: ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Резюме. Тироксин и трийодтиронин регулируют интенсивность основного обмена во всех клетках, включая гепатоциты, и, таким образом, оказывают влияние на работу печени. Следовательно, патология щитовидной железы может приводить к нарушениям работы печени. Несмотря на широкий спектр заболеваний печени, связанных с осложненным либо неосложненным гипертиреозом, они выявляются редко и требуют повышенной настороженности. В данной статье представлено описание клинического случая. Пациентка была госпитализирована с жалобами на общую слабость, желтушность и одышку. Изначально имеющиеся у нее клинические проявления заболевания указывали на наличие застойного цирроза, однако в конечном итоге у пациентки был выявлен гипертиреоз, который привел к нарушению функции печени.

Ключевые слова: гипертиреоз, желтуха, нарушение функции печени.

Введение

Тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) жизненно важны для нормального роста органов, а также развития и функционирования организма человека. Данные гормоны регулируют интенсивность основного обмена во всех клетках, включая гепатоциты, и, таким образом, оказывают влияние на работу печени. Следовательно, патология щитовидной железы может приводить к нарушениям работы печени [1]. Несмотря на широкий спектр заболеваний печени, связанных с осложненным либо неосложненным гипертиреозом, они выявляются редко и требуют повышенной настороженности. Степень вовлечения печени в процесс варьирует от развития стеатоза до цирроза [2]. В данной статье представлено описание клинического случая, в котором имеющиеся у пациентки симптомы указывали на наличие застойного цирроза, однако в конечном итоге был выявлен гипертиреоз, который привел к нарушению функции печени.

Клинический случай

Женщина, 55 лет, домохозяйка, предъявляет жалобы на общую слабость, постепенно прогрессирующую в течение последних 10 месяцев и связанную со значительным снижением массы тела (9 кг). В анамнезе — многочисленные эпизоды жидкого стула без примеси слизи либо крови, которые купировались самостоятельно и не требовали лечения. За 3 недели до госпитализации у пациентки повысилась температура тела, состояние сопровождалось миалгией и появлением

петехиальной сыпи по всему телу; впоследствии развилась одышка класса II по NYHA, не сопровождающаяся ортопноэ либо пароксизмальной ночной одышкой. Также пациентка рассказывает о наличии двусторонней отечности голеней и пастозности лица, желтой окраски склер и темного цвета мочи. Изначально в течение 7 дней пациентка получала консервативное лечение в частном лечебном учреждении, однако улучшение было минимальным; после этого она была направлена в наше учреждение (Pt BD Sharma PGIMS) для дальнейшего лечения. Был собран подробный анамнез с целью исключения приема средств традиционной индийской медицины, а также наличия других хронических заболеваний. Пациентка не курила и не употребляла алкоголь.

При физикальном обследовании: больная находилась в сознании, ориентировалась во времени, месте и собственной личности; пульс был регулярным, с частотой 110 ударов в 1 минуту, артериальное давление составляло 120/60 мм рт.ст. Были выявлены бледность и желтушность кожных покровов; давление в яремной вене было повышенным (10 см).

Наблюдался мелкокоразмашистый тремор рук. В правой подлопаточной области отмечалось снижение воздушности легочной ткани. Верхушечный толчок был гипердинамическим, с парастернальным выбуханием; присутствовал пансистолический шум в проекции трикуспидального клапана и на верхушке, а также систолический шум в проекции легочной артерии. При обследовании центральной нервной системы состо-

яние высших психических функций, черепно-мозговых нервов, сенсорных систем и мозжечка находилось в пределах нормы. Отмечалось снижение мышечной массы, рефлексы были оживленными; остальные параметры исследования моторной системы находились в пределах нормы.

При лабораторном исследовании клинический анализ крови выявил уровень Hb 9,7 г/дл, общее число лейкоцитов — 2700 клеток/мм³; лейкоцитарная формула: 46 % нейтрофилов, 46 % лимфоцитов, 4 % моноцитов и 4 % эозинофилов; абсолютное число тромбоцитов — 64 000 клеток/мм³. Уровни АсАТ и АлАТ составили 62 и 48 МЕ/л соответственно. Уровень ГГТ — 38 МЕ/л. Наблюдалась постоянная гипербилирубинемия за счет прямого билирубина; уровень общего билирубина составлял 10,5 мг/дл, уровень прямого билирубина — 8,0 мг/дл. Общий уровень белка в крови, а также соотношение альбуминов и глобулинов (А/Г) были нормальными. Отклонения в коагулограмме, почечных пробах и липидограмме отсутствовали. Кольца Кайзера — Флейшера при офтальмологическом обследовании с помощью щелевой лампы не были выявлены. Уровни ферритина и меди в крови были нормальными.

Анализ на все маркеры вирусных гепатитов были отрицательными (HBsAg, анти-HCV, IgM к HAV, HEV). Антимитохондриальные, антиядерные и антинейтрофильные цитоплазматические антитела, а также IgA к транскламиназам также отсутствовали. Определение функции щитовидной железы проводилось при помощи метода ультрачувствительной усиленной хемилюминесценции (4-го поколения); уровень свободного Т3 составил 8,41 пг/мл, свободного Т4 — 10,67 нг/дл, тиреотропного гормона (ТТГ) — 0,001 мМЕ/мл. Данные результаты свидетельствовали в пользу гипертиреоза. Уровень антител к тиреопероксидазе был повышенным — 1300 Е/л (нормальное значение < 9,0). Уровень антител к рецепторам ТТГ был повышенным — 2,2 МЕ/л (нормальное значение < 1,5 МЕ/л).

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой задней проекции патологических изменений не выявлено. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и грудной клетки было выявлено увеличение печени до 15 см при нормальной ее эхоструктуре, а также расширение

нижней полой вены и печеночных вен; другие значимые результаты отсутствовали. При проведении УЗИ щитовидной железы было выявлено ее увеличение в объеме, при проведении сканирования щитовидной железы накопление контраста было диффузно усиленным, что свидетельствовало в пользу болезни Грейвса. При проведении эхокардиографии оба предсердия были расширены, отмечались диастолическая дисфункция левого желудочка, а также митральная и трикуспидальная регургитация. Выявлялась повышенная турбулентность кровотока через клапаны аорты и легочного ствола. Указанные данные свидетельствовали в пользу наличия гипердинамического типа кровообращения.

Была выполнена биопсия печени с окрашиванием гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, трехцветным окрашиванием по Массону, ретикулином и железосодержащими красителями. В препаратах были выявлены нормальные гепатоциты с локальным и общим холестазом. В портальных трактах отмечались умеренная лимфоцитарная инфильтрация и пролиферация желчных протоков, однако очевидного повреждения желчных протоков либо их полной деструкции не наблюдалось.

Данные клинического обследования наряду с результатами биохимических, рентгенологических и патогистологических исследований позволили нам выставить диагноз сердечной недостаточности с прямым поражением печени на фоне гипертиреоза, обусловленного болезнью Грейвса. В соответствии с данной клинической ситуацией пациентка начала прием таблетированной формы карбимазола по 10 мг три раза в сутки и таблетированной формы пропранолола по 40 мг три раза в сутки. По истечении 3 недель лечения у пациентки наступило улучшение клинической симптоматики, а также снизились уровни билирубина в плазме крови (табл. 1).

От редакции

Назначение карбимазола проводится в два этапа.

На первом этапе дозировка карбимазола более высокая — 20–40 мг/сут, иногда даже до 60 мг/сут.

На втором этапе, после нормализации функции щитовидной железы, дозировка постепенно снижается до поддерживающей 5–15 мг/сут. Лечение длится до 18 месяцев.

Martindale: The Complete Drug Reference, 36th Edition, 2009

Таблица 1. Результаты биохимического исследования пациентки до лечения и на 3-й неделе терапии

Показатель	До лечения	Через 3 недели	Норма
Билирубин в сыворотке крови, мг/дл			
— общий	10,0	1,3	0,3–1
— прямой	08,0	0,5	0,00–0,2
— непрямой	02,0	0,8	0,2–0,8
Свободный Т3, пг/мл	8,41	1,88	1,71–3,71
Свободный Т4, нг/дл	10,67	6	0,7–1,51
ТТГ, мМЕ/мл	0,001	0,1	0,3–5,0
Щелочная фосфатаза в сыворотке крови, МЕ/л	128	85	40–90
АсАТ/АлАТ, МЕ/л	62/48	38/24	До 40

Обсуждение

Патология щитовидной железы представляет собой одно из хронических неинфекционных заболеваний, которое в большей мере распространено у женщин. Гипертиреоз является клиническим синдромом, обусловленным повышением уровня свободного тироксина, свободного трийодтиронина либо обоих гормонов в системном кровотоке. Это часто встречающаяся патология, поражающая около 2 % женщин и 0,2 % мужчин [3]. Гормоны щитовидной железы являются универсальными регуляторами функций органов.

Гипертиреоз имеет широкий спектр клинических проявлений, однако развитие желтухи при отсутствии признаков сердечной недостаточности является редкой формой заболевания. У нашей пациентки присутствовали жалобы на желтушность, общую слабость, сердцебиение и отеки, что подразумевало вовлечение в процесс печени либо сердца. Для оценки поражения сердца были проведены все традиционные исследования, включая эхокардиографию, в ходе которых был выявлен гипердинамический тип кровообращения, не приводящий к развитию другой клинической симптоматики, кроме учащенного сердцебиения и анемического шума над всей поверхностью сердца. Фактически лишь незначительное повышение уровня ферментов печени и признаки холестаза в биопсийном материале исключили сердечную недостаточность как основную причину поражения печени [4]. Были исключены другие этиологические причины повреждения печени, включая аутоиммунные и вирусные заболевания. Гипердинамический тип кровообращения наряду с учащенным сердцебиением и наличием в анамнезе частых эпизодов жидкого стула клинически свидетельствовал в пользу развития гипертиреоза, что в последующем было подтверждено результатами анализа на тиреоидные гормоны и усиленным накоплением контраста при сканировании щитовидной железы пациентки. Была выполнена биопсия печени, которая выявила умеренную лимфоцитарную инфильтрацию и вовлечение в процесс желчных протоков, что свидетельствовало в пользу прямого поражения печени.

Известны две основных модели повреждения печени при тиреотоксикозе: по типу гепатита и по типу холестаза [1, 5]. В модели повреждения по типу гепатита наиболее вероятным механизмом, который в наиболее тяжелых случаях может привести к развитию центрального некроза и перивенулярного фиброза, является развитие относительной гипоксии в перивенулярных областях за счет повышения потребности в кислороде без соответствующего усиления кровотока; данный факт отражают повышенные уровни трансаминаз [1]. В модели повреждения по типу холестаза наиболее вероятный механизм включает интенсификацию метаболизма при гипертиреозе, при котором происходит индукция синтеза ферментов [6]. Согласно другой предложенной гипотезе, избыток тиреоидных гормонов может оказывать прямое токсическое действие на

гепатоциты. У данной пациентки поражение печени развивалось по холестатическому типу, что было подтверждено биопсией печени. Пациентке была назначена гипотиреоидная терапия, после чего наступило симптоматическое улучшение с постепенной нормализацией клинических и биохимических показателей, что соответствовало данным, полученным Chawla и соавторами [7].

Вывод

Улучшение клинических, биохимических, рентгенологических и патогистологических показателей у нашей пациентки на фоне приема тиамида карбимазола предполагает развитие патологии печени главным образом на фоне гипертиреоза. Несмотря на редкость подобного состояния, следует рассматривать возможность гипертиреоза при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с гипербилирубинемией, поскольку раннее назначение тиамида карбимазола может купировать данное потенциально угрожающее жизни состояние.

От редакции

Карбимазол является препаратом первой линии для лечения гипертиреоза, так как:

- приводит к более быстрому улучшению уровня гормонов щитовидной железы;
- имеет меньшую гепатотоксичность;
- удобную схему приема (один раз в сутки) благодаря длительному периоду полувыведения.

Campbell K., Doogue M. Evaluating and managing patients with thyrotoxicosis. *Australian Family Physician*, Vol. 41, № 8, 2012

Список литературы

1. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // *QJM*. — 2002. — 95. — 559-569.
2. Huang M.J., Liaw Y.F. Clinical associations between thyroid and liver diseases // *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 1995. — 10. — 344-350.
3. James R., Vineeth Kumar T.V. Study on the prevalence thyroid disease in Ernakulum City and Cherathala Town of Kerala state, India // *International Journal of Scientific and Research Publications*. — 2012. — 2. — 2250-3153.
4. Alvarez Am., Mukherjee D. Liver Abnormalities in Cardiac Diseases and Heart Failure // *Int. J. Angiol*. — 2011. — 20. — 35-142.
5. Soysal D., Tatar E., Solmaz S., Kabayegit O., Tunakan M., Unsal B., Cevik C. A case of severe cholestatic jaundice associated with Graves' disease // *Turk. J. Gastroenterol*. — 2008. — 19. — 77-79.
6. Soyulu A., Taskale M.G., Ciltas A., Kalayci M., Kumbasar A.B. Intrahepatic cholestasis in subclinical and overt hyperthyroidism: two case reports // *J. Med. Case Reports*. — 2008. — 2. — 116.
7. Chawla M., Bal C.S. Four cases of coexistent thyrotoxicosis and jaundice: results of radioiodine treatment and a brief review // *Thyroid*. — 2008. — 18. — 289-292.

Перевод с англ. Е. Куца
Оригинал статьи опубликован в *Turk. Jem*. 2015.
№ 19. С. 76-78

Получено 05.11.15 ■