

Манифестный гипертиреоз у пациентки с аутоиммунным гепатитом (клиническое наблюдение)

М. А. Ливзан, О. В. Гаус, Д. А. Гавриленко

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Среди пациентов с аутоиммунным гепатитом сопутствующие аутоиммунные заболевания встречаются в 40% случаев. Наиболее часто в клинической практике с аутоиммунным гепатитом ассоциируются первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит и патология щитовидной железы. При этом, если в отношении сочетанного течения аутоиммунных заболеваний печени друг с другом накоплен некоторый опыт ведения, что нашло свое отражение в соответствующих клинических рекомендациях, то данные об особенностях коморбидности при аутоиммунном гепатите и аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы весьма ограничены. В данной статье представлено собственное клиническое наблюдение пациентки с манифестацией тиреотоксикоза на фоне аутоиммунного гепатита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный гепатит, диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, клиническое наблюдение, тиреостатики, глюкокортикостероиды.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Manifest hyperthyroidism in patient with autoimmune hepatitis (clinical observation)

M. A. Livzan, O. V. Gaus, D. A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Among patients with autoimmune hepatitis concomitant autoimmune diseases occur in 40% of cases. The most commonly associated autoimmune hepatitis is primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis and thyroid disease. With regard to the association of autoimmune liver diseases with each other there is experience in management and this is reflected in the clinical guidelines. Information on the features of comorbidity in autoimmune hepatitis and autoimmune thyroid diseases is very limited. This article presents our own clinical observation of the manifestation of thyrotoxicosis against the background of autoimmune hepatitis.

KEY WORDS: autoimmune hepatitis, diffuse toxic goiter, thyrotoxicosis, clinical observation, thyreostatics, glucocorticosteroids.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вопрос ведения пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени всегда представляет сложную задачу для клинициста ввиду отсутствия четких представлений об этиологических факторах, инициирующих патологический процесс. Кроме того, относительно редкая встречаемость пациентов, а также большое разнообразие фенотипов и клинических проявлений препятствуют проведению крупных рандомизированных клинических исследований, позволяющих разработать стандартизованные алгоритмы диагностики и схемы лечения.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) является одним из наиболее изученных аутоиммунных заболеваний печени, которое было впервые описано в 1950 году шведским врачом Яном Вальдерстремом (Jan Waldenström). АИГ представляет собой хроническое заболевание печени, поражающее в основном женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией (даже в отсутствие цирроза печени), наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4 и хорошим ответом на иммуносупрессию. В настоящее время распространенность АИГ оценивается в 15–25 случаев на 100 тысяч человек в Европе, при этом отме-

чается тенденция к росту числа пациентов, что нельзя объяснить только улучшением качества диагностики заболевания [1]. Спектр клинических проявлений АИГ варьирует в широких пределах: от бессимптомного течения до тяжелого острого гепатита [2, 3]. У 12–35% пациентов на момент постановки диагноза отсутствуют какие-либо клинические проявления и заболевание диагностируется случайно при обследовании по поводу повышенного уровня трансаминаз [1, 4].

Известно, что АИГ может ассоциироваться с другими аутоиммунными заболеваниями. Так, A. Teufel *et al.* при ретроспективном анализе 278 медицинских карт пациентов с АИГ продемонстрировали, что сопутствующие аутоиммунные заболевания встречаются у 111 (40%) из них и включают весь спектр известных патологий: первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит (72 пациента), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (28 пациентов), витилиго (5 пациентов), ревматоидный артрит (5 пациентов), синдром Шегрена (4 пациента), язвенный колит (4 пациента), конъюнктивит (4 пациента), целиакия (3 пациента), системная красная волчанка (2 пациен-

та), сахарный диабет 1 типа (2 пациента), рассеянный склероз (2 пациента), ревматическая полимиалгия (2 пациента), болезнь Крона (1 пациент), аутоиммунный гастрит (1 пациент) [5]. В работе P. Muratori *et al.* с включением 608 пациентов также показано, что, помимо перекреста аутоиммунных заболеваний печени между собой, среди внепеченочных аутоиммунных заболеваний на первое место выходит патология щитовидной железы (29,9%) [6]. При этом, если в отношении сочетанного течения АИГ с первичным билиарным холангитом (ПБХ) или первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) накоплен некоторый опыт, что нашло свое отражение в соответствующих клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), то данные об особенностях коморбидного течения АИГ и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы весьма ограничены.

Известно, что функции печени и щитовидной железы тесно взаимосвязаны. С одной стороны, гормоны щитовидной железы регулируют метаболизм всех клеток, включая гепатоциты, с другой – печени принадлежит ключевая роль в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм [7, 8]. Кроме того, в печени синтезируется ряд специфических белков, которые связывают липофильные тиреоидные гормоны и осуществляют их транспорт. В эксперименте показано, что избыток трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) может стимулировать апоптоз гепатоцитов и вызывать тяжелые повреждения печени [9]. Нарушение функции печени в условиях усиленной продукции гормонов щитовидной железы, как правило, характеризуется повышением уровня сывороточных трансаминаз, поэтому особо актуальным представляется вопрос о течении АИГ на фоне тиреотоксикоза [10, 11]. Одним из таких заболеваний, развивающимся вследствие выработки аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ), является диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса. Сообщается о распространенности ДТЗ среди пациентов с АИГ от 1,8 до 6,0% [5, 12]. Определенные трудности представляют собой клинические ситуации, когда у пациента с АИГ дебютирует ДТЗ, а в биохимическом анализе крови выявляется синдром цитолиза, при этом довольно сложно оценить его генез: связан ли он с токсическим действием тиреоидных гормонов или же обусловлен рецидивом патологии печени. Повышение уровней аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ) и аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) в литературе описано у 27–37% пациентов с ДТЗ [13]. Механизмом этого считается относительная перивенулярная гипоксия, обусловленная увеличением потребности печени в кислороде на фоне ускоренного метаболизма организма в целом [14]. Однако при своевременно начатой терапии данные изменения обратимы. Вместе с тем терапия тиреостатиками, которые назначаются при ДТЗ, также может приводить к развитию синдрома цитолиза вплоть до персистирующего гепатита с гистологиче-

скими признаками гепатоцеллюлярного некроза [15]. Поэтому тактика ведения пациентов с коморбидным течением АИГ и ДТЗ является сложной клинической задачей, требующей динамического мониторинга печеночных проб и уровня тиреоидных гормонов.

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки В. 1990 года рождения, которая в течение длительного времени наблюдается на кафедре факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России по поводу АИГ.

Из анамнеза заболевания известно, что она считает себя больной с 2006 года, когда после значительной инсоляции появились жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость и сонливость. Обратилась к терапевту по месту жительства. При обследовании выявлено повышение аминотрансфераз до шести норм, в связи с чем была направлена на консультацию к гастроэнтерологу. После детального обследования был поставлен диагноз «аутоиммунный гепатит, клинико-биохимическая активность – 2, стадия фиброза II по шкале METAVIR».

В период 2006–2015 годов регулярно наблюдалась у гастроэнтеролога, получала лечение преднизолоном, урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) с положительным эффектом (уменьшились жалобы на слабость, нормализовались показатели биохимического анализа крови). В 2015 году в связи с наступлением беременности самостоятельно прекратила прием препаратов, после чего резко увеличились уровни аминотрансфераз (АлАТ до 1320 Ед/л, АсАТ до 980 Ед/л), появилась гепатоспленомегалия с явлениями гиперспленизма (панцитопения). По данным фиброэластометрии, выявлено прогрессирование фиброза печени до F4 по шкале METAVIR. Для снижения активности воспалительного процесса в печени в октябре 2015 года был назначен азатиоприн в дозе 150 мг в сутки. В апреле 2016 года – родоразрешение через естественные родовые пути живым, доношенным плодом. После достижения контроля над активностью заболевания снижение дозы азатиоприна вплоть до полной его отмены в октябре 2016 года. Признаки спленомегалии и гиперспленизма сохранялись. В качестве базисной терапии с конца 2016 года принимала глюкокортикостероиды и УДХК 500 мг однократно на ночь.

С января 2019 года стала отмечать выраженный дискомфорт в левом подреберье, увеличение селезенки в размерах и изменение ее формы. При дообследовании выявлена панцитопения, трансаминазы в норме. По данным двух эластометрий, проведенных с интервалом 2 недели в разных клиниках г. Омска, были получены неоднозначные результаты: фиброз стадии II (06.03.2019) и фиброз стадии IV (22.03.2019) по шкале METAVIR. Принято решение направить пациентку на проведение биопсии печени с последующим морфологическим исследованием. 15.05.2019 в отделении портальной гипертензии ФГБУЗ «ЗСМЦ» ФМБА России под УЗ-контролем проведена пункционная биопсия печени, получены данные о наличии минимальных воспалитель-

ных изменений, фиброза (фиброзные порто-портальные септы), соответствующего стадии III по шкале METAVIR. Учитывая отсутствие цирроза печени на фоне признаков портальной гипертензии, исключался ее внепеченочный генез, прежде всего тромбоз в системе воротной вены, неоднократно проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) портального кровотока, данных за тромбоз получено не было.

В связи с тем, что в течение последующего года у пациентки отмечалось прогрессирующее увеличение размеров селезенки от 100 см² в марте 2019 года до 120 см² в январе 2020-го и нарастание панцитопении (гемоглобин 118 г/л, лейкоциты $1,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты 50×10^9 /л) совместно с хирургами рассматривался вопрос о проведении плановой спленэктомии. 24.03.2020 в отделении портальной гипертензии ФГБУЗ «ЗСМЦ» ФМБА России проведены спленэктомия и наложение спленоренального анастомоза. На контроле МСКТ с внутривенным болюсным усилением (27.03.2020) выявлены признаки портальной гипертензии, дефекта контрастирования селезеночной вены в дистальных отделах, более вероятно, за счет тромбоза.

Выписана 06.04.2020 в удовлетворительном состоянии, рекомендовано амбулаторно продолжить базисную терапию. В связи с выявленным тромбозом селезеночной вены в области анастомоза назначены надропарин кальция 0,3 мг подкожно раз в сутки и ацетилсалициловая кислота 75 мг в обед в течение 4 недель с последующим переходом на монотерапию апиксабаном 2,5 мг по одной таблетке два раза в день, эзомепразол 40 мг утром за 30 минут до еды для защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне двойной антитромбоцитарной терапии.

В мае 2020 года для исключения патологии системы гемостаза, в том числе наследственных тромбофилий, была направлена на консультацию к гематологу-гемостазиологу. При проведении развернутого коагулологического исследования крови, генетического тестирования на наличие тромбогенных полиморфизмов клинически значимых нарушений не выявлено. Рекомендовано продолжить терапию антикоагулянтами под контролем коагулограммы и УЗИ органов брюшной полости с портальным кровотоком в динамике.

До августа 2020 года пациентка чувствовала себя удовлетворительно, в общем анализе крови выявлена нормализация уровня тромбоцитов и лейкоцитов, в биохимическом анализе крови отклонений от нормы не выявлялось.

В сентябре 2020 года перенесла новую коронавирусную инфекцию, вызванную COVID-19 (RNA SARS-CoV-2+), осложненную двусторонней полисегментарной пневмонией с общим объемом поражения 8%. Заболевание протекало в легкой форме, выявлено при обследовании по контакту с инфицированным, лечилась амбулаторно, принимала антибиотики из группы макролидов, противовирусные препараты, витамин С.

С октября 2020 года пациентку беспокоят общая слабость, раздражительность, лабильность настроения,

повышенная потливость, что связывала с перенесенной коронавирусной инфекцией. В ноябре 2020 года присоединились боли в горле, усиливающиеся при глотании, обращалась к оториноларингологу, прошла курс терапии по поводу ангины без должного эффекта. С начала декабря 2020 года отмечает ухудшение самочувствия, усилилась слабость, появились тахикардия до 130 ударов в минуту при физической нагрузке (ходьба в умеренном темпе), ощущение биения собственного сердца, сопровождающееся чувством нехватки воздуха, приступами тревоги вплоть до панических атак. По поводу вышеуказанных жалоб пациентка и обратилась на кафедру факультетской терапии и гастроэнтерологии в середине декабря 2020 года.

Жалобы по системам. Боли в шейном отделе позвоночника при движении. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявляет.

Анамнез жизни. Туберкулез, венерические заболевания отрицает. Вирусный гепатит А в 1995 году. Операции, гемотрансфузии отрицает. Аллергологический анамнез: крапивница на неуточненный лекарственный препарат. Наследственный анамнез отягощен по злокачественным новообразованиям молочной железы. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Гинекологический анамнез: беременность – одна, роды – одни (2016 год, естественным путем).

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное. Тип конституции – астенический. Рост 169 см, вес 45 кг. ИМТ = 15,8. Кожный покров бледный, теплый на ощупь, повышенной влажности. Видимые слизистые чистые. Щитовидная железа I степени по ВОЗ. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Молочные железы без патологических изменений. Позвоночник безболезненный. Перкуторно над легкими звук легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. АД 115/80 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительных свойств, частота 115 ударов в минуту. Язык влажный, чистый. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптомы желчного пузыря Кера, Ортнера, Мюсси отрицательные. Печень по краю реберной дуги. Край печени закруглен, ровный, плотно-эластической консистенции, чувствительный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Поджелудочная железа при пальпации по Гроту безболезненная. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Учитывая жалобы, данные анамнеза и объективного осмотра, заподозрен дебют патология щитовидной железы и назначено дообследование в объеме общеклинического и биохимического анализов крови, оценки

гормонального статуса, УЗИ органов брюшной полости с портальным кровотоком, УЗИ щитовидной железы.

При обследовании

Общий анализ крови: анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 119 г/л). В лейкоцитарной формуле относительное увеличение числа моноцитов (22,5 %) на фоне сокращения нейтрофилов (39,5 %).

Биохимическое исследование крови: синдром цитолиза минимальной степени активности (АлАТ 60,6 Е/л, АсАТ 49,6 Е/л).

Белковые фракции: гипергаммаглобулинемия (17,6 г/л).

Коагулограмма: без клинически значимых отклонений.

Антитела к коронавирусу: IgG 5,26 (положительный результат), IgM 0,24 (отрицательный результат).

Гормоны щитовидной железы: снижение ТТГ (0,0232 мкМЕ/мл), повышение свободного Т₄ (27,59 нмоль/л). Обнаружены аутоантитела к рецепторам тиреотропного гормона (7,21 МЕ/л).

Электрокардиография: синусовый ритм. Частота сердечных сокращений – 118 в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. Поворот сердца вокруг продольной оси левым желудочком на переднюю поверхность. Синусовая тахикардия. Единичная желудочковая экстрасистолия.

УЗИ абдоминальное с портальным кровотоком: печень не увеличена. Толщина правой доли 111 мм. Толщина левой доли 55 мм. Контур ровный. Структура неоднородная. Эхогенность повышена неравномерно. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Холедох 4 мм. Сосуды печени не расширены. Портальная вена 13 мм. Тип кровотока монофазный. Скорость кровотока 15,5 см/с. Объемный кровоток 720 мл/мин. Печеночная артерия 4 мм, систолическая скорость кровотока 50 см/с ИР 0,67. В воротах печени лимфоузлы не увеличены. Проведена соноэластография сдвиговой волной: значения модуля упругости Юнга в 10 измерениях от 5,71 до 9,55 кПа, что соответствует по шкале METAVIR F3. Желчный пузырь не увеличен, с изгибом в теле, длина 68 мм, ширина 30 мм, толщина стенки 2 мм, в полости без особенностей. Размеры поджелудочной железы: головка 24 мм, тело 14 мм, хвост 16 мм, эхо-плотность обычная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка оперативно удалена. Тромбоз селезеночной вены. Правосторонний нефроптоз. Заключение: УЗ-признаки тромбоза селезеночной вены, диффузных изменений в печени. Показатели эластичности печени соответствуют стадии III по шкале METAVIR. Состояние после спленэктомии.

УЗИ щитовидной железы: щитовидная железа расположена в типичном месте. Размеры правой доли: ширина 21 мм, длина 44 мм, толщина 14,5 мм. Размеры левой доли: ширина 23,5 мм, длина 43 мм, толщина 14,5 мм. Общий объем 22 см³. Перешеек 2,5 мм. Контур четкий, эхо-структура умеренно диффузно-неоднородная, эхогенность обычная, кровоток усилен. Шейные лимфоузлы не увеличены. Заключение: УЗ-признаки увеличения щитовидной железы, умеренных диффузных изменений и усиления васкуляризации в щитовидной железе.

После дообследования выставлен **заключительный клинический диагноз:** аутоиммунный гепатит, клинико-биохимическая активность 1, стадия фиброза III по шкале METAVIR. Состояние после спленэктомии, наложения спленоренальной анастомоза (24.03.2020). Тромбоз селезеночной вены. Диффузный токсический зоб, манифестный тиреотоксикоз. Синусовая тахикардия. Единичная желудочковая экстрасистолия. Дефицит массы тела (ИМТ = 15,8).

Учитывая наличие синдрома цитолиза у пациентки с сочетанным течением АИГ и ДТЗ, тактика ведения обсуждена коллегиально с участием специалистов в области как гастроэнтерологии, так и эндокринологии. Назначение тиреостатиков на фоне патологии печени всегда сопряжено с риском развития побочных гепатотоксических эффектов. Тем не менее в целом ряде работ показано, что повышение аминотрансфераз не является противопоказанием к применению лекарственных средств данной группы [16, 17]. Среди антитиреоидных препаратов тиамазол, в США известный как метимазол, является наиболее предпочтительным средством для лечения гипертиреоза на фоне патологии печени [18, 19]. Тогда как использование пропилтиоурацила в 30 % случаев сопровождается гепатоцеллюлярным повреждением, включая фульминантную печеночную недостаточность [19, 20].

Рекомендовано

- Исключить продукты, биологически активные добавки и лекарственные препараты, содержащие йод.
- Топический глюкокортикостероид будесонид заменить на системный – преднизолон 5 мг по три таблетки в утренние часы длительно.
- Пантопрозол 20 мг по одной капсуле утром за 30 минут до приема пищи для защиты слизистой оболочки гастродуоденальной зоны на фоне приема преднизолона и апикасбана.
- Урсодезоксихолевая кислота 500 мг однократно на ночь длительно.
- Тиамазол 10 мг по одной таблетке три раза в день.
- Пропранолол 10 мг по одной таблетке 3–4 раза в день под контролем ЧСС (не менее 55 ударов в минуту в покое) длительно.
- Апикасбан 2,5 мг по одной таблетке два раза в день.

Через 2 недели от начала терапии пациентка отмечает улучшение общего самочувствия и эмоционального фона, частота сердечных сокращений снизилась до 70–72 ударов в минуту на фоне умеренной физической активности, уменьшилась слабость. При контроле биохимического анализа крови нормализация аминотрансфераз.

Контроль ТТГ и свободного Т₄ запланирован через 6 недель от начала терапии. Стоит отметить, что гепатотоксичность тиреостатиков может проявляться и через несколько месяцев от начала приема, поэтому для контроля функционального состояния печени пациентке в динамике необходимо контролировать биохимический

анализ крови и, в зависимости от этого, корректировать дозу тиамазола. При непереносимости тиреостатиков или развитии побочных эффектов на фоне их приема в качестве метода выбора для терапии ДТЗ у пациентов с заболеваниями печени будет рассматриваться использование радиоактивного йода [21].

Заключение

Изучение так называемых синдромов перекреста при аутоиммунных заболеваниях печени представляет собой сложную клиническую задачу ввиду относительно редкой встречаемости последних среди населения в целом. Среди лиц, страдающих АИГ, нередко встречаются внепеченочные аутоиммунные заболевания, что скорее всего объясняется общими механизмами их возникновения. Одним из таких «перекрестов» является сочетание АИГ и ДТЗ. Течение такой коморбидности осложняется тем, что, с одной стороны, тиреотоксикоз оказывает токсическое действие на уже поврежденные гепатоциты, а с другой – при заболеваниях печени нарушается метаболизм и снижается инактивация тиреоидных гормонов. Поэтому крайне важным представляется ранее выявление сочетанной патологии и подбор рациональной терапии, которая способна восстановить функцию щитовидной железы, при этом не ухудшить состояние печени. Следовательно, в ведении таких пациентов необходим динамический мониторинг лабораторных показателей и общего состояния. Это сложная клиническая задача, которая требует междисциплинарного подхода с обязательным участием не только врача гастроэнтеролога, но и эндокринолога, имеющих достаточный опыт в терапии аутоиммунных заболеваний.

Список литературы / References

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015; 63 (4): 971–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>
2. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G. K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A. et al. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2013; 38 (8): 887–913. <https://doi.org/10.1111/apt.12470>
3. Stravitz R. T., Lefkowitz J. H., Fontana R. J., Gershwin M. E., Leung P. S., Sterling R. K., et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology.* 2011; 53 (2): 517–26. <https://doi.org/10.1002/hep.24080>
4. Кононов А. В., Ливзан М. А. Медицина, основанная на доказательствах в практике клинического патолога. Сибирский консилиум. 2002; (2): 8–22.

5. Kononov A. V., Livzan M. A. Evidence-based medicine in the practice of a clinical pathologist. *Sibirskii Konsilium – Siberian Council.* 2012; (2): 8–22.
6. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G. J., Centner C., Piendl A., Wörms M. et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44 (3): 208–13. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d>. PMID: 20087196
7. Muratori P., Fabbri A., Lalanne C., Lenzi M., Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27 (10): 1175–9. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000424>
8. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM.* 2002; 95 (9): 559–69. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.9.559>
9. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Павлов Ч. С., Бакулин И. Г. и др. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. Приложение к журналу *Consilium Medium.* 2007; (2): 18–21.
10. Komeeva O. N., Drapkina O. M., Pavlov Ch. S., Bakulin I. G., Ivashkin V. T. Non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome. *Consilium Medium Magazine Supplement.* 2007; (2): 18–21.
11. Upadhyay G., Singh R., Kumar A., Kapoor A., Godbole M. M. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. *Hepatology.* 2004; 39 (4): 1120–30. <https://doi.org/10.1002/hep.20085>
12. Khemichian S., Fong T. L. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism. *Gastroenterol Hepatol (N.Y.).* 2011; 7 (5): 337–9.
13. Lin T. Y., Shekar A. O., Li N., Yeh M. W., Saab S., Wilson M. et al. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2017; 86 (5): 755–759. <https://doi.org/10.1111/cen.13312>
14. Sato I., Tsunekawa T., Shinohara Y., Nishio Y., Shimizu Y., Suzuki Y., Yoshioka S. A case of autoimmune hepatitis with Graves' disease treated by propylthiouracil. *Nagoya J. Med. Sci.* 2011; 73 (3–4): 205–9.
15. Hsieh A., Adelstein S., McLennan S. V., Williams P. F., Chua E. L., Twigg S. M. Liver enzyme profile and progression in association with thyroid autoimmunity in Graves' disease. *Endocrinol. Diabetes. Metab.* 2019; 2 (4): e00086. <https://doi.org/10.1002/edm2.86>
16. Malespin M., Nassri A. Endocrine Diseases and the Liver: An Update. *Clin. Liver. Dis.* 2019; 23 (2): 233–246. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.006>
17. Vitug A. C., Goldman J. M. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Horm. Res.* 1985; 21 (4): 229–34. <https://doi.org/10.1159/000180054>
18. Liaw Y. F., Huang M. J., Fan K. D., Li K. L., Wu S. S., Chen T. J. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118 (6): 424–8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00005>
19. Niculescu D. A., Dusceac R., Galoiu S. A., Capatina C. A., Poiana C. Serial changes of liver function tests before and during methimazole treatment in thyrotoxic patients. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (8): 974–9. <https://doi.org/10.4158/EP161222.OR>
20. Burch H. B., Cooper D. S., Management of Graves Disease: A Review. *JAMA.* 2015; 314 (23): 2544–54. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>
21. Nakamura H., Noh J. Y., Itoh K., Fukata S., Miyachi A., Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (6): 2157–62. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2135>
22. Ruiz J. K., Rossi G. V., Vallejos H. A., Brenet R. W., Lopez I. B., Escibano A. A. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37 (2): 224–8. <https://doi.org/10.1177/106002800303700213>
23. Ross D. S., Burch H. B., Cooper D. S., Greenlee M. C., Laurberg P., Maia A. L. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26 (10): 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>

Статья поступила / Received 28.09.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.10.2021
Принята в печать / Accepted 29.10.2021

Сведения об авторах

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: mlivzan@yandex.ru. Scopus ID: 24341682600. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: gaus_olga@bk.ru. Scopus ID: 56598554900. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Гавриленко Дарья Александровна, студентка IV курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0001-5245-7190

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Автор для переписки: Гаус Ольга Владимировна, E-mail: gaus_olga@bk.ru

About authors

Livzan Maria A., DM Sci (habil.), professor, rector, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: mlivzan@yandex.ru. Scopus ID: 24341682600. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Gaus Olga V., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: gaus_olga@bk.ru. Scopus ID: 56598554900. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Gavrilenko Darya A., 4th year student of the Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0001-5245-7190

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Gaus Olga V., E-mail: gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Ливзан М. А., Гаус О. В., Гавриленко Д. А. Манифестный гипертиреоз у пациентки с аутоиммунным гепатитом (клиническое наблюдение). *Медицинский алфавит.* 2021; (35): 52–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-52-56>

For citation: Livzan M. A., Gaus O. V., Gavrilenko D. A. Manifest hyperthyroidism in patient with autoimmune hepatitis (clinical observation). *Medical alphabet.* 2021; (35): 52–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-52-56>

