

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-88-94>

Обзорная статья / Review article

Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени

А.О. Буеверов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

П.О. Богомолов², <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>, hepatology@monikiweb.ru

О.А. Нечаева², <https://orcid.org/0000-0001-8288-410X>, olga1185@yandex.ru

А.В. Зилов¹, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1.

Резюме

Щитовидная железа и печень находятся в сложных взаимоотношениях как в физиологических, так и в патологических условиях. Тиреоидные гормоны ускоряют метаболические процессы, интенсифицируют синтез белков и витаминов, играют важную роль в развитии и дифференцировке всех клеток, в т. ч. гепатоцитов. Помимо центральной роли в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм, печень также осуществляет их транспорт. Нарушения функции ЩЖ могут приводить к изменениям функции печени, а при заболеваниях печени могут возникать отклонения в метаболизме тиреоидных гормонов. Наиболее часто патология печени при болезнях ЩЖ проявляется повышением сывороточной активности ферментов цитолиза и/или холестаза. Изменения функциональных печеночных тестов нередко наблюдаются при тиреотоксикозе. В их основе лежат окислительный стресс либо холестаз. Повышенная активность остеобластов при гипертиреозе обуславливает повышение костной фракции щелочной фосфатазы, что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе. Относительно часто регистрируется гепатотоксичность тиреостатических препаратов, варьирующаяся от минимального гепатоцеллюлярного повреждения до фульминантной печеночной недостаточности. В случае гипотиреоза патофизиологические механизмы представлены преимущественно нарушениями липидного обмена, ведущими к жировой дистрофии. Следует помнить, что тяжелый гипотиреоз может проявляться гиперраммониемией и отечно-асцитическим синдромом, требующими дифференциальной диагностики, с печеночной недостаточностью. Лечение патологии печени при заболеваниях ЩЖ заключается в нормализации тиреоидного статуса, а в случаях лекарственного гепатита – своевременной отмене потенциально гепатотоксического препарата. Весьма интересны данные об ассоциации гипотиреоза и неалкогольной жировой болезни печени в аспекте разработки новых методов терапии.

Ключевые слова: гипотиреоз, гипертиреоз, поражение печени, тиреостатики, лечение

Для цитирования: Буеверов А.О., Богомолов П.О., Нечаева О.А., Зилов А.В. Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени. *Медицинский совет*. 2021;(15):88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-88-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cause-and-effect relationship between thyroid and liver diseases

Alexey O. Bueverov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

Pavel O. Bogomolov², <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>, hepatology@monikiweb.ru

Olga A. Nechayeva², <https://orcid.org/0000-0001-8288-410X>, olga1185@yandex.ru

Alexey V. Zilov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Thyroid gland (TG) and the liver are in a complex relationship in both physiological and pathological conditions. Thyroid hormones accelerate metabolic processes, intensify the synthesis of proteins and vitamins, play an important role in the development and differentiation of all cells, including hepatocytes. In addition to the central role in the deiodination of thyroid hormones with the formation of their more active and inactivated forms, the liver also carries out their transport. Dysfunction of TG can lead to changes in liver function, and in liver diseases, abnormalities in the metabolism of thyroid hormones can occur. Most often, liver pathology in diseases of TG is manifested by an increase in the serum activity of enzymes of cytolysis and/or cholestasis. Changes in liver function tests are often observed in patients with thyrotoxicosis. They are based on oxidative stress or cholestasis. The increased activity of osteoblasts in hyperthyroidism leads to an increase in the bone fraction of alkaline phosphatase, which must be taken into account in the differential diagnosis. Hepatotoxicity of thyreostatic drugs is relatively common, ranging

from minimal hepatocellular damage to fulminant liver failure. In the case of hypothyroidism, the pathophysiological mechanisms are mainly represented by lipid metabolism disorders leading to fatty degeneration. It should be remembered that severe hypothyroidism can be manifested by hyperammonemia and edematous-ascitic syndrome, requiring differential diagnosis with liver failure. Treatment of liver pathology in TG diseases includes normalization of thyroid status, and in cases of drug hepatitis – temporary withdrawal of a potentially hepatotoxic drug. The data on the association of hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease in the aspect of developing new therapies are very interesting.

Keywords: hypothyroidism, hyperthyroidism, liver injury, thyreostatics, treatment

For citation: Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Nechayeva O.A., Zilov A.V. Cause-and-effect relationship between thyroid and liver diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-88-94>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, ткань щитовидной железы (ЩЖ) представлена в основном фолликулами, синтезирующими два тиреоидных гормона – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), являющиеся йодированными производными и имеющие общие физиологические свойства. Тиреоидные гормоны ускоряют метаболические процессы, интенсифицируют синтез белков и витаминов, играют важную роль в развитии и дифференцировке всех клеток, в т. ч. гепатоцитов. Помимо центральной роли в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм, печень также осуществляет их транспорт. Нарушения функции ЩЖ могут приводить к изменениям функции печени, а при заболеваниях печени могут возникать отклонения в метаболизме тиреоидных гормонов; кроме того, ряд системных заболеваний оказывает влияние одновременно и на тот и на другой орган [1–3]. В данном обзоре мы, не останавливаясь на нарушениях функции ЩЖ при патологии печени, сосредоточимся на влиянии изменений тиреоидного статуса на состояние печени.

ГИПЕРТИРЕОЗ

Патология печени при тиреотоксикозе встречается довольно часто – в 15–79% случаев [1–4]. Процессы, способствующие патологическим изменениям печени при избытке тиреоидных гормонов, включают гипоксическое повреждение, ускоренный апоптоз и повышенную восприимчивость к окислительному стрессу [5]. К дополнительным факторам повреждения печени у лиц с декомпенсированным тиреотоксикозом относят сердечную недостаточность, гепатотоксические эффекты антитиреоидных препаратов и фоновые аутоиммунные заболевания печени [2, 6–9].

Клиническое течение поражения печени при тиреотоксикозе обычно представлено самоограничивающимся гепатитом. В редких случаях могут наблюдаться желтуха, гепатомегалия и/или спленомегалия¹. При отсутствии сердечной декомпенсации желтуха объективизируется примерно в 5–11% случаев [10].

По данным А. Аметова и др., повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ) было описано у 37 и 27% пациентов соответственно, однако у большинства из них клинических или биохимических признаков нарушения функций печени не наблюдалось [6]. Также фиксировались биохимические сдвиги, характерные для холестаза: повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ; до 64–70%) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ; до 17%) [6, 10–12]. А. Eshraghian et al. отмечают, что биохимические маркеры цитолиза или холестаза выявлялись у 39% больных с впервые диагностированным гипертиреозом [2]. Следует учитывать, что повышенная активность щелочной фосфатазы может иметь внепеченочное происхождение, в первую очередь костное [11].

Первое сообщение о поражении печени у пациента с тиреотоксикозом появилось в 1874 г. [12]. В 1967 г. биопсия печени 23 пациентов с гипертиреозом показала, что у 90% из них присутствует жировая дистрофия [13]. К другим патологическим изменениям относятся мегамитохондрии, варьируемые по размеру и с увеличенной площадью мембраны [2]. В то же время у некоторых пациентов с тиреотоксикозом поражение печени развивается более активно и гистологически характеризуется участками центризонального некроза и перивенулярного фиброза [6]. Другим вариантом является внутриспеченочный холестаз с наличием либо отсутствием гепатоцеллюлярного повреждения [14].

Большинство авторов отмечают, что степень гипертироксинемии не коррелирует ни с клеточными, ни с ультраструктурными нарушениями [13, 14]. Вместе с тем в упомянутом выше исследовании А. Eshraghian et al. начальная концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови < 0,02 мМЕ/л, мужской пол и афроамериканская раса служили значимыми предикторами повышенного сывороточного уровня ЩФ, общего и конъюгированного билирубина [2]. При этом ассоциации ТТГ, пола и расы с такими маркерами, как АЛТ, АСТ, ГГТ, обнаружено не было.

На фоне тиреотоксикоза описаны отдельные случаи печеночной недостаточности, на которых хотелось бы остановиться подробнее ввиду важного клинического значения, определяемого сложностью дифференциального диагноза и серьезностью прогноза. Так, S. Diallo et al. наблюдали 52-летнего пациента из Сенегала с желтухой

¹ Fagioli S., Van Til D.H. Liver with endocrine disorders. In: Rustgi V.K., Van Til D.H. (eds). *Liver in systemic diseases*. New York, USA: RavenPress; 1993. 397 p.

и зудом. Лабораторные показатели цитолиза и холестаза были повышены незначительно (1,5–3 нормы), при этом уровень билирубина достигал 22 норм в сочетании с умеренной гипопроотеинемией. После исключения причин механической желтухи, вирусных, алкогольных, лекарственных, аутоиммунных болезней печени была оценена функция ЩЖ. Повышенный уровень свободного Т4 и нео-пределяемый уровень сывороточного ТТГ, наличие антител к рецептору ТТГ, а также данные УЗИ ЩЖ позволили диагностировать болезнь Грейвса. Назначение карбимазола привело к редукции проявлений как тиреотоксикоза, так и печеночной недостаточности [10].

Y. Tanaka et al. описали 48-летнего мужчину с жалобами на усталость, субфебрильную температуру, одышку и потерю веса, прогрессирующие в течение нескольких месяцев. При обследовании были выявлены признаки сердечной и печеночной недостаточности. Диагноз диффузного токсического зоба был подтвержден лабораторными и инструментальными данными; кроме того, отмечался резко повышенный сывороточный уровень рецепторов к интерлейкину-2. Консервативная терапия привела к уменьшению выраженности гипертиреоза, однако прогрессирование фульминантной печеночной недостаточности привело к смерти пациента от желудочно-кишечного кровотечения [15].

T. Tengku Ibrahim et al. представили наблюдение 31-летней женщины с прогрессирующим тиреотоксикозом, осложнившимся полиорганной, в т. ч. печеночной, недостаточностью, приведшей к летальному исходу [16].

D. Khelifi et al. описали больного диффузным токсическим зобом, леченного бензилтиоурацилом, у которого при контрольном обследовании выявлено 10-кратное повышение ЩФ, 2-кратное – ГГТ при нормальном уровне билирубина. После исключения вирусных, аутоиммунных, механических причин холестаза был предположен его лекарственный генез, однако отмена бензилтиоурацила не привела к улучшению биохимической картины крови. Лечение радиоактивным йодом-131 обусловило нормализацию всех показателей [17].

Необходимо принимать во внимание, что к развитию патологических изменений печени может привести и сама по себе терапия. Так, лекарственный гепатит развивается примерно у 30% пациентов, получающих лечение пропилтиоурацилом, при этом патология печени может развиваться и через несколько месяцев после начала применения антигипотиреозных препаратов [1, 4, 6]. Дифференциальный диагноз в таких случаях может вызывать значительные затруднения.

B. Zeng et al. сообщили о пациенте с гипертиреозом, у которого тяжелый холестатический гепатит развился на фоне лечения метимазолом. Терапия была прекращена, однако сывороточный уровень общего билирубина вырос с 410 до 520 мкмоль/л, что сопровождалось снижением протромбинового индекса с 81 до 52% в течение 10 дней. На фоне трех сеансов плазмафереза и введения дексаметазона отмечена нормализация коагуляции, при этом уровень билирубина продолжал повышаться, достигнув значения 777 мкмоль/л. Диагноз лекарственного поражения печени был изменен на тиреотоксический холестаз.

Назначенное лечение радиоактивным йодом в сочетании с пероральным приемом преднизолона в дозе 30 мг в день привело к постепенному снижению гипербилирубинемии с нормализацией в течение 3 мес. [12].

ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз весьма широко распространен во всем мире: им страдает от 0,6 до 12% женщин и от 1,3 до 4% мужчин, причем заболеваемость нарастает с возрастом [18]. Печень является основным органом, осуществляющим метаболизм холестерина и триглицеридов; значимую роль в печеночном гомеостазе липидов играют тиреоидные гормоны. Так, они повышают экспрессию рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на гепатоцитах и усиливают активность липидснижающих печеночных ферментов, что приводит к понижению уровня ЛПНП. Тиреоидные гормоны также усиливают экспрессию аполипопротеина А1, основного компонента липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1].

Повышение сывороточных «печеночных» ферментов является частой находкой у пациентов с гипотиреозом. Собственно, гипотиреоз может быть причиной умеренного повышения активности АЛТ и ГГТ [19]. Кроме того, увеличение активности АСТ и лактатдегидрогеназы нередко связано с обусловленной гипотиреозом миопатией [20].

Как известно, первичная, или метаболическая, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) может предшествовать, сосуществовать или следовать за возникновением метаболического синдрома, будучи тесно связанной с его клиническими, в первую очередь сердечно-сосудистыми, проявлениями [21]. Вместе с тем весьма часто встречается вторичная НАЖБП, обусловленная множеством причин, таких как длительное применение «стеатогенных» лекарств, хронический гепатит С, парентеральное питание, ряд наследственных заболеваний, хирургические вмешательства на органах пищеварительного тракта [22]. Среди причин вторичной НАЖБП заметное место занимают эндокринные заболевания: синдром поликистозных яичников, первичный гипотиреоз, гипогонадизм, дефицит гормона роста [23]. НАЖБП, обусловленная гипотиреозом, в последнее время привлекает внимание ученых не только в силу распространенности и уникальных патофизиологических механизмов, но и в качестве модели для разработки новых методов терапевтического воздействия [2, 3, 8, 19, 24].

Важная роль гипотиреоза в патогенезе НАЖБП, самой распространенной болезни печени и основной причине криптогенного цирроза в мире, была недавно постулирована результатами нескольких исследований. Распространенность НАЖБП, по-видимому, обратно связана с уровнями свободного Т4; соответственно, снижение его концентрации в сыворотке повышает риск развития НАЖБП в зависимости от его значения [25]. Это подтверждается Роттердамским проспективным когортным исследованием, показавшим, что в общей популяции даже субклинический гипотиреоз связан с повышенным риском развития НАЖБП и фиброза [24]. F. Bril et al. обнаружили, что

снижение сывороточного уровня свободного Т4 у больных сахарным диабетом 2-го типа ассоциировалось с повышением содержания жира в печени по данным магнитно-резонансной спектроскопии [26]. Тем не менее авторам не удалось обнаружить значимой связи между гормональным статусом ЩЖ и гистологическими особенностями НАЖБП в подгруппе пациентов, которым была проведена биопсия печени.

Могут быть рассмотрены четыре патогенетических механизма ассоциации гипотиреоза и НАЖБП (рис. 1).

1. Гипотиреоз ассоциирован с дислипидемией и повышенным индексом массы тела, которые, в свою очередь, являются факторами риска НАЖБП.

2. Гормоны ЩЖ инициируют печеночный липолиз посредством липофагии, которая включает секвестрацию и деградацию липидных капель в лизосомах печени [27], что в конечном итоге приводит к снижению клиренса триглицеридов и увеличению их накопления в печени [28].

3. Ассоциированная с гипотиреозом резистентность к инсулину может индуцировать липогенез, способствуя тем самым накоплению свободных жирных кислот в печени.

4. Гипотиреоз стимулирует синтез адипоцитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа и лептин, и снижает выработку адипонектина [29], тем самым способствуя развитию воспаления печеночной ткани и фиброгенезу вследствие прямых эффектов или через увеличение продукции свободных радикалов кислорода [30].

Исходя из вышеназванных патогенетических механизмов, имеются основания полагать, что НАЖБП, ассоциированная с гипотиреозом, может представлять собой отдельную и, что наиболее важно, потенциально излечимую нозологическую форму [31]. На соответствующих животных моделях получены первые результаты успешного применения гормонов ЩЖ, их метаболитов (3,5-дигидротиронин, 3,5,3'-трийодтироуксусная кислота) или аналогов/миметиков [32].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) также представляет собой распространенное заболевание, при котором гипо-

функция ЩЖ выступает в роли одного из этиопатогенетических факторов. Гипотиреоз может способствовать образованию холестериновых желчных камней посредством трех механизмов:

1) уменьшения скорости выведения билирубина вследствие снижения активности уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы;

2) повышения сывороточной концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП;

3) гипотонии желчного пузыря, вызывающей задержку его опорожнения [33, 34].

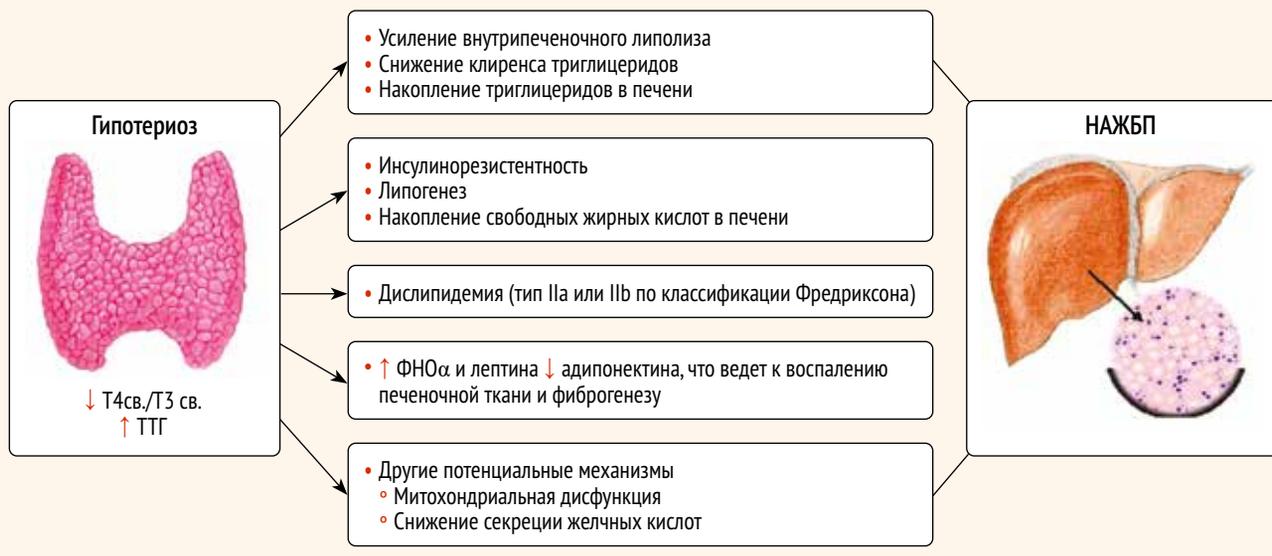
У мужчин установлена независимая ассоциация между высоким уровнем сывороточного ТТГ в сыворотке крови и ЖКБ (ОШ 3,77; $p < 0,05$) [33]. В нескольких исследованиях обнаружили значимую связь между камнями общего желчного протока и гипотиреозом – как клинически выраженным, так и субклиническим [35, 36], что диктует целесообразность скрининга на дисфункцию ЩЖ пациентов с холедохолитиазом [3].

Наконец, важно помнить, что некоторые клинические проявления гипотиреоза и болезней печени могут быть схожими, например: утомляемость, изменения психического статуса, одышка при физической нагрузке, отеки, асцит, а также гипераммониемия [3].

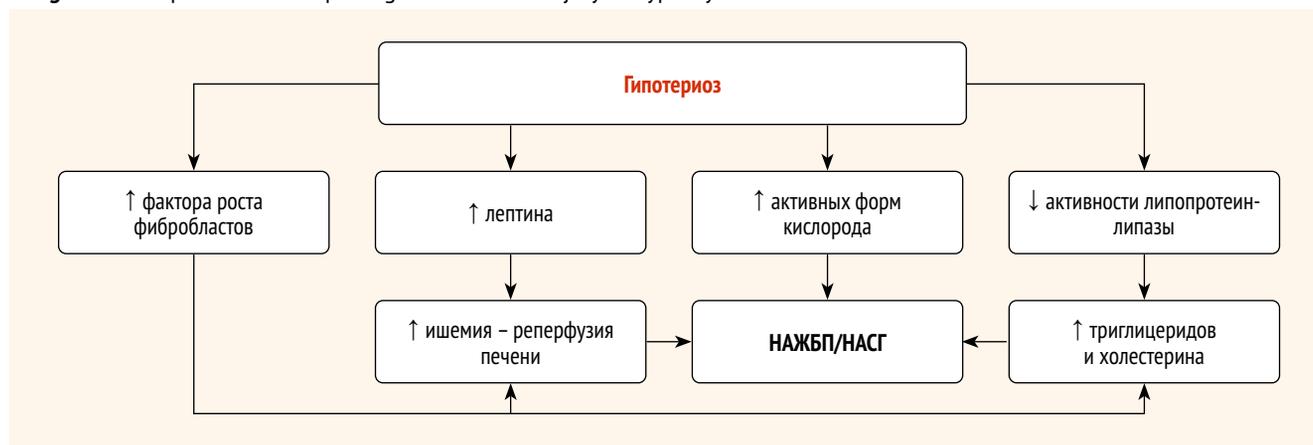
Детальные механизмы гипераммониемии, вызванной гипофункцией ЩЖ, изучены недостаточно. У мышей гипотиреоз повышает синтез мочевины, усиливая протеолиз и подавляя ее метаболизм. В роли другого фактора можно рассматривать снижение кишечной моторики, обусловленное гипотиреозом. Это может способствовать бактериальному синтезу и избыточному поглощению аммиака, а также снижению активности глутаминсинтетазы [37]. D. Rimar et al. описали случай гипераммониемической комы у пациента с тяжелым гипотиреозом, которая дебютировала после прерывания заместительной терапии и подверглась обратному развитию после восстановления эутиреоидного статуса [38].

● **Рисунок 1.** Патогенетическая связь гипотиреоза и неалкогольной жировой болезни печени

● **Figure 1.** Pathogenetic relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease



● **Рисунок 2.** Патогенетические звенья повреждения печени при гипотиреозе
 ● **Figure 2.** Components of the pathogenesis of liver injury in hypothyroidism



Микседема и асцит в настоящее время у пациентов с тяжелым гипотиреозом встречаются крайне редко. В качестве основных механизмов рассматривается нарушение проницаемости капилляров и лимфодренажа [39]. Компенсация гипотиреоза всегда приводит к разрешению асцита в относительно короткие сроки, что позволяет дифференцировать его от асцита печеночного генеза. Другим дифференциально-диагностическим признаком может служить ответ на терапию лактулозой, которая будет эффективна при гепатогенном и, напротив, неэффективна при тиреогенном отечно-асцитическом синдроме [3, 39].

Опубликованы результаты 4 метаанализов, посвященных взаимосвязи первичного гипотиреоза и НАЖБП. В первом из них, включающем 14 наблюдательных исследований почти 42 000 человек, V. Jaruvongvanich et al. показали, что НАЖБП не была достоверно связана с субклиническим или манифестным гипотиреозом [40]. Напротив, в последующем метаанализе W. He et al., включающем 13 обсервационных исследований и 37 000 пациентов, первичный субклинический и манифестный гипотиреоз был ассоциирован с повышенным риском НАЖБП независимо от метаболических факторов [41]. Эти результаты были подтверждены метаанализом A. Mantovani et al. 12 кросс-секционных и 3 когортных исследований с 44 140 участниками: как субклинический, так и клинически манифестный гипотиреоз был независимо связан с риском развития НАЖБП. Однако при проведении дополнительного анализа когортных исследований авторы установили, что для субклинического гипотиреоза подобной связи выявлено не было (медианное наблюдение в течение 5 лет) [42]. Наконец, метаанализ, проведенный Z. Guo et al., включивший 26 наблюдательных исследований с 61 548 участниками, подтвердил, что у пациентов с НАЖБП уровень ТТГ был значимо выше, чем у пациентов без НАЖБП, и что неклассифицированный гипотиреоз достоверно связан с повышенной вероятностью развития НАЖБП [43].

Гипотиреоз нередко сопряжен со сниженной чувствительностью клеток к инсулину [3, 44]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что повышенные уровни некоторых адипоцитокинов, таких как лептин, висфатин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1, наряду

с продуктами окислительного стресса, сопровождающего гипотиреоз, могут способствовать формированию инсулинорезистентности [32, 44, 45]. Изменения цитокинового профиля и продуктов перекисного окисления липидов весьма типичны для пациентов как с гипотиреозом [45], так и с НАЖБП [46], представляя собой еще один потенциальный патофизиологический механизм, лежащий в основе ассоциации между этими заболеваниями (рис. 2).

В дополнение к доказанному отрицательному воздействию гипофункции ЩЖ на печеночный углеводный и липидный обмен и постулату, что субклинический гипотиреоз является достаточным стеатогенным фактором, повышение сывороточного уровня ТТГ само по себе может способствовать развитию НАЖБП посредством стимуляции печеночного липогенеза [27, 32, 44, 45, 47, 48]. Биологическая активность ТТГ опосредована его специфическим взаимодействием с рецептором ТТГ, который экспрессируется не только на мембране фолликулярных клеток ЩЖ, но и во внутитиреоидных клетках, включая гепатоциты [45]. Повышение уровня ТТГ может непосредственно индуцировать НАЖБП посредством повышения содержания триглицеридов в гепатоцитах [49]. В роли молекулярных механизмов, лежащих в основе печеночного ТТГ-индуцированного стеатогенеза, выступает активация стерол-регулирующего элемент-связывающего протеина (SREBP-1c) и рецептора, активируемого пролифератором пероксисом α (PPAR- α) [44].

Имеются данные, что заместительная терапия гипотиреоза ведет к снижению не только массы тела, но и сывороточных липидов [50, 51]. На сегодняшний день информации о том, может ли компенсация гипотиреоза повлиять на течение НАЖБП, недостаточно. В небольшом исследовании у 20 пациентов с диабетом 2-го типа и НАЖБП назначение низких доз левотироксина в течение 16 нед. привело к значительному снижению содержания жира в печени согласно данным магнитно-резонансной спектроскопии [52]. В настоящее время продолжается многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2, целью которого служит оценка эффективности и безопасности высокоселективного агониста β -рецептора гормонов ЩЖ у паци-

ентов с доказанной биопсией НАЖБП [42]. Безусловно, это направление представляется весьма перспективным и требует дальнейшей разработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние патологии ЩЖ на состояние печени известно с позапрошлого века, но по сей день в изучении этой проблемы остается немало белых пятен. Во-первых, не до конца понятны механизмы, которые участвуют в поражении печеночной ткани при гипер- и гипотиреозе. Во-вторых, нет ясности в критериях, по которым могли быть выделены группы риска; особое значение это приобретает при тяжелых, жизнеугрожающих состояниях, сопровождающихся печеночной недостаточностью. В-третьих, при гипертиреозе не всегда получается четко дифференцировать поражение печени, обусловленной гиперпродукцией тиреоидных гормонов и гепатотоксическое действие тиреостатических препаратов. Наконец, предстоит выяснить, целесообразно ли выделение гипотиреоидной формы вторичной НАЖБП и можно ли ожидать ее регресса

на фоне нормализации гормонального статуса. Последнему вопросу необходимо уделить особое внимание, поскольку в свете результатов недавних исследований становится ясно, что НАЖБП по своей природе весьма гетерогенна и, следовательно, не подлечит унифицированному подходу в диагностике и лечении. Можно с уверенностью констатировать, что изучение связи патологии ЩЖ и печени весьма актуально как с научной, так и с практической точки зрения. Любому пациенту с нарушением тиреоидного статуса следует провести как минимум развернутый биохимический анализ крови, включающий «печеночные» ферменты и липидный профиль. Напротив, пациенту с патологией печени, особенно неясной этиологии, необходимо определить тиреоидный статус. Безусловно, новые исследования, расшифровывающие интимные патофизиологические связи ЩЖ и печени, позволят не только расширить наши представления о них, но и приблизиться к разработке нестандартных подходов к лечению.

Поступила / Received 20.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2021
Принята в печать / Accepted 30.08.2021



Список литературы / References

- Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart J Med.* 2002;95(9):559–569. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.9.559>.
- Eshraghian A., Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(25):8102–8109. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8102>.
- Piantanida E., Ippolito S., Gallo D., Masiello E., Premoli P., Cusini C. et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):885–899. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01208-6>.
- Kubota S., Amino N., Matsumoto Y., Ikeda N., Morita S., Kudo T. 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. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0189>.
- Moustafa A.H., Ali E.M., Mohamed T.M., Abdou H.I. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. *Eur J Intern Med.* 2009;20(7):703–708. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.08.003>.
- Аметов А.С., Рустембекова С.А., Тлиашнинова А.М. Элементарный дисбаланс при патологии щитовидной железы. *РМЖ.* 2008;(16):1078–1082. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Elementnyy_disbalans_pri_patologii_schitovidnoy_ghelezy.
- Ametov A.S., Rustembekova S.A., Tliashinova A.M. Elemental imbalance in thyroid pathology. *RMZh = RMI.* 2008;(16):1078–1082. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Elementnyy_disbalans_pri_patologii_schitovidnoy_ghelezy.
- Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;(24 Suppl):109–112. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801292>.
- Chung G.E., Kim D., Kim W., Yim J., Park M., Kim Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol.* 2012;57:150–156. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.027>.
- Silveira M.G., Mendes F.D., Diehl N.N., Enders F., Lindor K. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2009;29(7):1094–1100. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02003.x>.
- Diallo S., Djiba B., Bassène M.L., Gueye M.N., Thioubou M.A., Fall M.P. et al. An unusual cause of jaundice. *Pan Afr Med J.* 2018;31:72. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.72.16967>.
- Huang M.J., Li K.L., Wei J.S., Wu S.S., Fan K.D., Liaw Y.F. Sequential and bone-biochemical changes in hyperthyroidism: a prospective, controlled study. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(7):1071–1076. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7912472>.
- Zeng B., Yuan L., Chu J., Yang Y., Lin S. Challenges in early identification of causes and treatment of cholestasis in patients with hyperthyroidism: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2019;48(3):300060519891018. <https://doi.org/10.1177/0300060519891018>.
- Ittermann T., Haring R., Wallaschofski H., Baumeister S., Nauck M., Dörr M., Lerch M. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid.* 2012;22(6):568–574. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0279>.
- Carulli L., Ballestri S., Lonardo A., Lami F., Violi E., Losi L. et al. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-though-normal thyroid stimu-
- lating hormone level and lower cholesterol levels? *Intern Emerg Med.* 2013;8:297–305. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0609-4>.
- Tanaka Y., Uchida T., Yamaguchi H., Kudo Y., Yonekawa T., Nakazato M. Fulminant hepatitis and elevated levels of sIL-2R in thyroid storm. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019(1):19–0078. <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0078>.
- Tengku Ibrahim T.Z., Thambiah S.C., Samsudin I.N., Nasruddin N., Zakaria M. Thyroid storm: Is there a role for thyroid function test? *Malays J Pathol.* 2019;41(3):355–358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901922>.
- Khelifi D., Nacef I.B., Rojbi I., Mchirgui N., Khiari K. Anicteric cholestasis: a rare hepatic dysfunction caused by hyperthyroidism. *Pan Afr Med J.* 2019;34:215. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.215.19988>.
- Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W., Gunter E., Spencer C., Braverman L. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489–499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>.
- Targher G., Montagnana M., Salvagno G., Moghetti P., Zoppini G., Muggeo M., Lippi G. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. *Clin Endocrinol.* 2008;68(3):481–484. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03068.x>.
- Laycock M.A., Pascuzzi R.M. The neuromuscular effects of hypothyroidism. *Semin Neurol.* 1991;11(3):288–294. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1041234>.
- Targher G., Tilg H., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(7):578–588. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00020-0).
- Tariq R., Axley P., Singal A.K. Extra-hepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease: a review. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(1):81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.07.008>.
- Handzlik-Orlik G., Krysiak R., Kędzierski L., Okopień B. Endocrine abnormalities in liver diseases. *Przeegl Lek.* 2016;73(5):324–333. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630140>.
- Bano A., Chaker L., Plompen E.P., Hofman A., Dehghan A., Franco O. et al. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3204–3211. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1300>.
- Xu C., Xu L., Yu C., Miao M., Li Y. Association between thyroid function and non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2011;75(2):240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04016.x>.
- Bril F., Kadiyala S., Sanchez P., Sunny N., Biernacki D., Maximus M. et al. Plasma thyroid hormone concentration is associated with hepatic triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med.* 2016;64(1):63–68. <https://doi.org/10.1136/jim-2015-000019>.
- Sinha R.A., You S.H., Zhou J., Siddique M., Bay B., Zhu X. et al. Thyroid hormone stimulate hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *J Clin Invest.* 2012;122(7):2428–2438. <https://doi.org/10.1172/JCI60580>.
- Fuchs C.D., Claudel T., Trauner M. Role of metabolic lipases and lipolytic metabolites in the pathogenesis of NAFLD. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(11):576–585. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.08.001>.

29. Yu H, Yang Y, Zhang M, Lu H, Zhang J, Wang H, Cianflone K. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Nutr Metab (London)*. 2006;3:13–20. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-3-13>.
30. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fagà E, et al. Adipokines in NAFLD: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology*. 2005;42(5):1175–1183. <https://doi.org/10.1002/hep.20896>.
31. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):28–41. <https://doi.org/10.3390/ijms20112841>.
32. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh B.K, Yen P.M. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists. *Thyroid*. 2019;29(9):1173–1191. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0664>.
33. Völzke H, Robinson D.M, John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(35):5530–5534. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i35.5530>.
34. Laukkarinen J, Sand J, Saaristo R, Salmi J, Turjanmaa V, Vehkalahti P, Nordback I. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? *Surgery, Med J*. 2003;133(3):288–293. <https://doi.org/10.1067/msy.2003.77>.
35. Inkinen J, Sand J, Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(34):919–921. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11020848>.
36. Sidduri S, Hanmayyagari B, Bongji V, Ayyagari M, Venkata S. Prevalence of hypothyroidism in common bile duct stone patients. *Thyroid Res Pract*. 2016;13(2):57–62. <https://doi.org/10.4103/0973-0354.159534>.
37. Thobe N, Pilger P, Jones M.P. Primary hypothyroidism masquerading as hepatic encephalopathy: case report and review of the literature. *Postgrad Med J*. 2000;76:424–426. <https://doi.org/10.1136/pmj.76.897.424>.
38. Rimar D, Kruzel-Davila E, Dori G, Baron E, Bitterman H. Hyperammonemic coma – barking up the wrong tree. *J Gen Intern Med*. 2007;22:549–552. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0131-6>.
39. Khairy R.N, Mullen K.D. Hypothyroidism as a mimic of liver failure in a patient with cirrhosis. *Ann Intern Med*. 2007;146:315–316. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00021>.
40. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J*. 2017;6:208–215. <https://doi.org/10.1159/000454920>.
41. He W, An X, Li L, Shao X, Li Q, Yao Q, Zhang J. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2017;8:335. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00335>.
42. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Mantzoros C, Targher G. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2018;28(10):1270–1284. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0257>.
43. Guo Z, Li M, Han B, Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(11):1153–1162. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.012>.
44. Lonardo A, Ballestri S, Mantovani A, Nascimbeni F, Lugari S, Targher G. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: evidence for a distinct entity? *Dig Liver Dis*. 2019;51(4):462–470. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.014>.
45. Lugari S, Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A. Hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease—a chance association? *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2018;41(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0047>.
46. Byrne C.D, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):47–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
47. Liu Y, Wang W, Yu X, Qi X. Thyroid function and risk of non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Ann Hepatol*. 2018;17(5):779–788. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.3136>.
48. Lin T.Y, Shekar A.O, Li N, Yeh M, Saab S, Wilson M, Leung A. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(5):755–759. <https://doi.org/10.1111/cen.13312>.
49. Yan F, Wang Q, Lu M, Chen W, Song Y, Jing F, et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. *J Hepatol*. 2014;61:1358–1364. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.037>.
50. Zhang J, Sun H, Chen L, Zheng J, Hu X, Wang S, Chen T. Relationship between serum TSH level with obesity and NAFLD in euthyroid subjects. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2012;32:47–52. <https://doi.org/10.1007/s11596-012-0008-8>.
51. Chaker L, Bianco A.C, Jonklaas J, Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550–1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1).
52. Bruinstroop E, Dalan R, Yang C, Bee Y, Chandran K, Cho L, et al. Low dose levothyroxine reduces intrahepatic lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2698–2706. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00475>.

Информация об авторах:

Буверов Алексей Олегович, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; bcl72@yandex.ru

Богомолов Павел Олегович, к.м.н., научный руководитель отделения гепатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; hepatology@monikiweb.ru

Нечаева Ольга Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Фонд поддержки и развития доказательной медицины; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; olga1185@yandex.ru

Зилов Алексей Вадимович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; avzilov@hotmail.ru

Information about the authors:

Alexey O. Bueverov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Lead Researcher, Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Evidence-Based Medicine Support and Development Fund; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; bcl72@yandex.ru

Pavel O. Bogomolov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Director of the Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Evidence-Based Medicine Support and Development Fund; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; hepatology@monikiweb.ru

Olga A. Nechayeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Endocrinology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Evidence-Based Medicine Support and Development Fund; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; olga1185@yandex.ru

Alexey V. Zilov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Endocrinology No. 1, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; avzilov@hotmail.ru