

А. С. Рудой, В. В. Валуевич, А. А. Андреев

## СЛУЧАЙ ТИРОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

Военно-медицинский факультет

в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Болезнь Грейвса занимает основное место среди заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся её гиперфункцией. Наиболее опасны проявления со стороны сердечно-сосудистой системы. В статье представлен случай тиротоксической кардиомиопатии на фоне болезни Грейвса.*

**Ключевые слова:** Болезнь Грейвса, тиротоксическая кардиомиопатия

A. S. Rudoy, V. V. Valuyevich, A. A. Andreev

## A CASE OF THYROTOXIC CARDIOMYOPATHY ON THE BACKGROUND OF GRAVES' DISEASE

*Graves' disease takes the main place among the diseases of the thyroid gland, accompanied by its hyperfunction. The most dangerous are manifestations of the cardiovascular system. The article presents a case of thyrotoxic cardiomyopathy on the background of Graves' disease.*

**Keywords:** Graves' disease, thyrotoxic cardiomyopathy

Болезнь Грейвса (болезнь Грейвса-Базедова) – системное аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиротоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (аутоиммунная офтальмопатия (АИО), претибиальная микседема, акропатия). В России в качестве синонима термина болезнь Грейвса традиционно используется термин «диффузный токсический зоб», который не лишен ряда существенных недостатков. Во-первых, он характеризует лишь макроскопическое (диффузный зоб) и функциональное (токсический зоб) изменение ЩЖ, которое не является облигатным для болезни Грейвса: с одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой – зоб может быть не диффузным. Во-вторых, диффузное увеличение ЩЖ в сочетании с тиротоксикозом может иметь место при других заболеваниях, в частности при так называемой диссеминированной функциональной автономии [1]. Использование более широкого термина «болезнь» (а не просто «токсический зоб») применительно к обсуждаемому заболеванию, скорее всего, более оправдано, поскольку он в большей мере подчеркивает системность аутоиммунного процесса. В немецкоговорящих странах чаще всего фигурирует термин болезнь Базедова.

Болезнь Грейвса является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит наследственно обусловленный дефект специфических Т-лимфоцитов-супрессоров, запускающий активацию В-лимфоцитов, продуцирующих тиростимулирующие иммуноглобулины – антитела к рецепторам тиротропного гормона (АТ-рТТГ). Наследственная предрасположенность при действии разных факторов (вирусная инфекция, стрессы, курение и т. д.) ведет к появлению в организме тиростимулирующих иммуноглобулинов – LATS-факторов (long action thyroid stimulator). Вступая во взаимодействие с рТТГ на тироцитах, тиростимулирующие АТ вызывают увеличение синтеза тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), что приводит к возникновению синдрома тиротоксикоза.

В США и Англии частота новых случаев болезни Грейвса варьирует от 30 до 200 случаев на 100 тысяч населения в год. Женщины заболевают в 10–20 раз чаще. В регионах с нормальным йодным балансом Болезнь Грейвса является наиболее частой причиной стойкого тиротоксикоза, а в йододефицитных регионах в этиологической структуре токсического зоба – конкурирует с функциональной автономией щитовидной железы (ЩЖ) (узловой, многоузловой и диффузный

токсический зоб). Как свидетельствует опыт Эндокринологического научного центра МЗ Российской Федерации, болезнь Грейвса составляет одну из основных причин обращаемости населения за эндокринологической помощью и составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ и наиболее часто встречается в возрасте до 40 лет [2].

Клиническая картина болезни Грейвса определяется синдромом тиротоксикоза, для которого характерны: похудание (часто на фоне повышенного аппетита), потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожание рук, а иногда и всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Классическая триада: зоб, тахикардия и экзофтальм, описанная еще К. Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов. В ряде случаев при болезни Грейвса на первое место могут проявляться симптомы АИО (выраженный экзофтальм, иногда имеющий несимметричный характер, диплопия, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век). Наличие у пациента выраженной офтальмопатии позволяет практически безошибочно поставить диагноз, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиротоксикозом, АИО наблюдается чаще всего при болезни Грейвса.

В патогенезе болезни Грейвса ключевое значение принадлежит способности гормонов ЩЖ усиливать активность симпатической нервной системы, что обусловлено повышением плотности адренорецепторов в клетках и возрастанием чувствительности к катехоламинам. Важное значение имеет структурное сходство тироидных гормонов с катехоламинами. Катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин), как и гормоны ЩЖ, являются производными аминокислоты тирозина и имеют короткий период полувыведения. Долговременное симпатомиметическое действие тироидных гормонов связывают с их эффектами на геном уровне. Гормоны ЩЖ индуцируют экспрессию генов, регулирующих активность катехоламинообразующих ферментов, а также взаимодействуют с ядерными рецепторами в клетке, стимулируя активность метаболических процессов в митохондриях. Метаболические эффекты тироидных гормонов зависят от их уровня в плазме крови, обладая в малых дозах анаболическим эффектом, в больших – катаболическим, вследствие чего тяжелый длительный тиротоксикоз приводит к развитию дистрофических изменений в органах и тканях. В результате симпатомиметического действия тироидных гормонов повышается функцио-

нальная активность всех органов и систем организма, при этом наиболее характерные изменения наблюдаются со стороны ЦНС (повышенная возбудимость, раздражительность, дрожь, потливость), сердечно-сосудистой системы (тахикардия, повышенное пульсовое давление, фибрилляция предсердий) и желудочно-кишечного тракта (усиление моторной функции, потеря массы тела на фоне повышенного аппетита) [3].

Центральное место в клинике болезни Грейвса занимают проявления со стороны сердечно-сосудистой системы. Тиротоксическая кардиомиопатия может приводить к развитию фибрилляции предсердий (ФП) и сердечной недостаточности, что способствует возникновению летальных желудочковых аритмий, являющихся наиболее частой причиной смерти у данной категории пациентов. ФП у пациентов с болезнью Грейвса встречается в 2–25 % случаев в сравнении с 0,4 % в общей популяции. Персистирующей форме ФП предшествуют, как правило, предсердная экстрасистолия и пароксизмы ФП [4].

Учитывая актуальность заболеваний ЩЖ в Республике Беларусь, представляем клиническое наблюдение случая тиротоксической кардиомиопатии при болезни Грейвса.

Пациентка С., 1982 г.р., при поступлении в клинику предъявляла жалобы на периодическое учащенное сердцебиение, эпизодическое повышение АД до 210/70 мм рт. ст., общую слабость, выступание глазных яблок из орбит, отечность век, легкий тремор кистей рук, умеренную жажду, нарушения сна с затруднением засыпания и частыми ночными пробуждениями, раздражительность, плаксивость, вспыльчивость.

Считает себя больной с 2011 г., когда появились выше-названные симптомы. Обследовалась в УЗ «10-я ГКБ» г. Минска, где был установлен диагноз болезни Грейвса, после чего наблюдалась в городском эндокринологическом диспансере, где проводилась терапия по схеме «блокируй и замещай». На первом этапе с целью иммуносупрессии получала тиростатическую терапию тиамазолом (Тирозол) в дозе 30 мг, а также метилпреднизолоном (Медрол). После нормализации уровня св. Т4 была снижена доза тиамазола до поддерживающей дозы (10 мг в день). Одновременно, на фоне нормализации уровня св. Т4 был назначен левотироксин (Эутирокс) в дозе 50 мкг/сутки. В 2012 г. в связи с ухудшением самочувствия после приема левотироксина самостоятельно отменила прием препаратов на срок 6-9 месяцев. В 2013 г. симптомы заболевания появились вновь, что послужило поводом для возобновления терапии тиамазолом в дозе 10 мг/сутки. Последующие годы пациентка лечилась самостоятельно и за медицинской помощью не обращалась.

В 2017 г. стали беспокоить нарушения ритма сердца в виде тахикардии и экстрасистолии, по поводу чего с 26.04.17 г. по 05.05.17 г. лечилась в филиале № 1 «Атолинская больница» УЗ «Минская ЦРБ» с диагнозом: «Тиротоксикоз средней степени тяжести, рецидивирующее течение на фоне болезни Грейвса». Была рекомендована терапия (метопролол 25 мг 2 р/сут, периндоприл 4 мг/сут, тиамазол 30 мг/сут, контроль уровня гормонов ЩЖ, ЭхоКС). В настоящее время достаточный контроль АД осуществляется приемом метопролола 50 мг/сут.

15.05.17 г. поступила в гастроэнтерологическое отделение (с палатами для эндокринологических больных) ГУ «432 ГВКМЦ» с предварительным диагнозом: «Болезнь Грейвса, рецидивирующее течение. Тиротоксикоз средней степени тяжести, клинико-гормональная субкомпенсация».

При объективном осмотре состояние пациентки удовлетворительное. Охотно вступает в контакт, темп речи ускорен, многословна, суетлива. Эмоционально лабильна. Отмечается повышенная тревожность, снижение объема активного внимания.

Телосложение нормостеническое, повышенного питания (ИМТ-26,18 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы обычной окраски, те-

плые, тургор хороший, без видимых высыпаний. Доступные осмотру слизистые бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены, мягкие, безболезненные при пальпации, подвижные. Костно-мышечная система без видимой патологии. Умеренный экзофтальм, глазные щели расширены за счет ретракции верхнего века (симптом Дальримпля). Определяется умеренная отечность и гиперпигментация обоих век (симптомы Еллинека, Энрота). Имеет место усиление «блеска» обоих глаз. Левое и правое глазные яблоки при пальпации безболезненны, репозиция их в орбиту ограничена незначительно, движения сохранены в полном объеме, девиация зора отсутствует. Отмечается незначительный лагофтальм левого глаза. При аускультации легких – дыхание везикулярное во всех отделах, хрипов нет. ЧД 22 в минуту. Сердце при перкуссии нормальных размеров. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритм правильный, выслушивается разлитой систолический шум, максимально выраженный в области верхушки сердца, проводимый в левую подмышечную область. ЧСС – 72 в минуту. Пульс симметричен на обеих руках, удовлетворительного наполнения и напряжения. Дефицита пульса нет. АД – 125/80 мм рт. ст. (на фоне антигипертензивной терапии – метопролол 50 мг/сут). Живот правильной формы, симметричен, при пальпации безболезненный во всех отделах. Поколачивание в поясничной области безболезненное с обеих сторон. Стул послабляющий, учащен до 4-5 раз в день, редко – диарея, без патологических примесей. Диурез достаточный. Менструальный цикл регулярный, с эпизодами укорочения. Беременностей не было. Отмечаются редкие маточные кровотечения.

Для верификации диагноза и комплексного обследования пациентки был выполнен ряд исследований. В клинических анализах крови и мочи патологии не выявлено. При биохимическом обследовании: билирубин 33,3 мкмоль/л, билирубин непрямой 22,0 мкмоль/л, что можно объяснить влиянием гормонов ЩЖ на внутрипеченочный холестаз, либо гепатотоксическим действием проводимой терапии. При исследовании функции ЩЖ: св. Т4 9,83 пмоль/л (9,0–20 пмоль/л), ТТГ 0 МЕ/л (0,25–3,5 МЕ/л), АТ-рТТГ 33,04 МЕ/л (0–0,99 МЕ/л). По данным ЭхоКС выявлены признаки тиротоксической кардиомиопатии, вторичного ПМК: расширение полости левого предсердия, пролапс МК I степени (4,4 мм) с митральной регургитацией II-III степени. Глобальная и региональная сократимость ЛЖ в норме.

Данные дополнительных методов обследования: ЭКГ – ЧСС 92 в мин, умеренная синусовая тахикардия, на вдохе нагрузка на правое предсердие, замедление AV-проводения в миокарде ЛЖ диффузного характера.

Холтер-ЭКГ: Ритм синусовый. Эпизоды суправентрикулярной тахикардии, единичные одиночные и парные желудочковые экстрасистолы, одиночные наджелудочковые экстрасистолы.

При рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. УЗИ ЩЖ: обычно расположена, увеличена, паренхима неравномерно сниженной эхогенности. Объем ЩЖ = 89,3 мл (V LD = 40 мл, V LS = 49,3 мл). При ЦДК кровоток в железе усилен. Регионарные лимфоузлы шеи на осмотренном уровне не увеличены, структурны.

Окулист: Vis OD 0,2 с корр. – 0,75 cyl – 0,5 ax 80° = 1,0; OS 0,1 с корр. – 1,25 cyl – 0,5 ax 15° = 1,0. Экзофтальм (по данным офтальмометрии) OD 15 мм, OS 16 мм. ВГД OD/OS 20/22 мм рт. ст. Заключение: АИО легкой степени. Сложный дальносторкий астигматизм слабой степени обоих глаз.

Психотерапевт: соматоформная вегетативная дисфункция.

При рассмотрении данного клинического случая определяющим понятием и точкой отсчета являлась болезнь Грейвса. На это указывали жалобы пациентки (общая слабость, ощущение «внутренней дрожи», периодический тремор конечностей, учащенное сердцебиение), наличие установленной триады Базедова (экзофтальм, тахикардия, зоб), высокий уровень

АТ-рТТГ. Наличие у пациентки АИО позволяет практически безошибочно поставить диагноз, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиротоксикозом, АИО наблюдается чаще всего при болезни Грейвса. По данным разных авторов, от 30 до 95% случаев АИО сочетается с болезнью Грейвса и является неотъемлемым компонентом этого системного аутоиммунного заболевания, при этом АИО может манифестировать раньше тиротоксикоза. Примерно в 5% случаев АИО сочетается с АИТ, а в оставшихся 5% – является изолированным заболеванием, т.е. единственным компонентом аутоиммунного процесса, развивающегося при болезни Грейвса.

С учетом анамнеза, преобладания в клинической картине жалоб кардиального характера, данных лабораторно-инструментальных методов исследования, диагностические суждения были сведены к необходимости дифференциального диагноза кардиомиопатий различного генеза (в первую очередь тиротоксической, медикаментозной и/или дисгормональной).

По данным д.м.н. Бабенко А. Ю. (2013 г.) выявлено, что суммарная длительность болезни Грейвса до 20 месяцев у женщин и до 10 месяцев у мужчин не приводит к формированию тиротоксической кардиомиопатии. При длительности заболевания 40 месяцев и более дилатация левого предсердия и гипертрофия левого желудочка становятся необратимыми у большинства пациентов [5]. В данном клиническом случае имелся длительный анамнез заболевания (клинические симптомы свыше 48 месяцев, включая период когда пациентка не наблюдалась у специалиста) и отсутствие других причин, влияющих на развитие кардиомиопатий. Сразу следует заострить внимание на тот факт, что мы не можем отследить эволюцию данных изменений. При визуализации камер сердца ЭхоКС у данной пациентки отмечались данные за наличие вторичного ПМК (4,4 мм без признаков «грубых» структурных изменений – миксоматоза) с высокой степенью регургитации (II-III степени) и расширение полости левого предсердия (независимого предиктора наличия митральной регургитации). Обращает на себя внимание факт нерегулярного и неконтролируемого приема тиростатических препаратов. Указанные факторы имели место в представленном случае, что позволяет обсуждать синергизм лекарственного воздействия и эндокринного дисбаланса в развитии тиротоксической кардиомиопатии на фоне болезни Грейвса.

В рассматриваемой клинической презентации в пользу тиротоксической кардиомиопатии свидетельствовали жалобы пациентки на нарастание одышки, периодическое (пароксизмального характера) учащенное сердцебиение, сопровождающееся дискомфортом и пульсацией в прекардиальной области. Выявленные при обследовании симптомы позволили предположить развитие осложнений в виде сердечной недостаточности и имеющихся скрытых нарушений ритма сердца.

Эпизодическое повышение АД до 210/70 мм рт. ст. указывало на нарушение гемодинамической функции с формированием высокого пульсового давления со снижением диастолического. Патогенетически гемодинамические нарушения при болезни Грейвса характеризуются формированием гиперкинетического типа кровообращения: увеличением сократительной способности миокарда и вазодилатацией, что обусловлено стимуляцией  $\beta$ 1-адренорецепторов сердца и  $\beta$ 2-адренорецепторов сосудистой стенки, а также непосредственным влиянием на миокард и сосудистое русло избытка тироидных гормонов. В результате систолическое АД, как правило, умеренно увеличивается, а диастолическое – снижается, при тяжелом тиротоксикозе вплоть до нуля, что известно, как «симптом бесконечного нижнего тона». Данные изменения вызывают повышение пульсового давления, поэтому пациенты нередко ощущают пульсацию в голове, сердце, подложечной области. Характерно усиление верхушечного сердечного толчка при пальпации области сердца, увеличе-

ние амплитуды зубцов по ЭКГ, повышение экскурсии задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, а также высокая фракция выброса по данным ЭхоКС [6].

У пациентки при ЭхоКС выявлена гипертрофия миокарда (индекс массы миокарда ЛЖ 115 г/м<sup>2</sup>), повышение экскурсии межжелудочковой перегородки (до 10 мм), высокая фракция выброса (М-режим 73 %). Это свидетельствует о начальных проявлениях процессов ремоделирования миокарда. Это подтверждают и данные Холтер-ЭКГ, где наблюдаются пароксизмы суправентрикулярной экстрасистолии.

Менее вероятным, но все же требующим рассмотрения в рамках дифференциальной диагностики, был диагноз дисгормональной кардиомиопатии. Для исключения последней выполнялись УЗИ ОБП, почек, ЩЖ, результаты которых верифицировали тиротоксический характер кардиомиопатии: увеличение ЩЖ до 89,3 мл, неоднородно сниженной эхогенности при отсутствии данных за поражение прочих внутренних органов.

Низкая приверженность пациентки к полноценному лечению, отказ от посещения врача-специалиста, самостоятельные попытки остановить развитие заболевания и нарастание симптоматики позволили сформироваться тиротоксической кардиомиопатии.

Был установлен клинический диагноз: Болезнь Грейвса, рецидивирующее течение. Тиротоксикоз средней степени тяжести, клинико-гормональная субкомпенсация. Тиротоксическая кардиомиопатия, обменно-структурная стадия. Вторичный пролапс митрального клапана I степени (4,4 мм) с нарушением внутрисердечной гемодинамики (MR II-III степени). Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, дисфункция синусового узла, Н1. Симптоматическая артериальная гипертензия. Аутоиммунная офтальмопатия легкой степени. Сложный дальновзоркий астигматизм слабой степени обоих глаз. Соматоформная вегетативная дисфункция.

Снижение риска развития изменений со стороны сердца при тиротоксикозе может быть достигнуто путем поддержания стойкого эутириоза в процессе консервативного лечения, включая нормализацию тиротропного гормона, адекватной коррекцией систолической (особенность болезни Грейвса) артериальной гипертензии, в том числе с использованием иАПФ и ранним радикальным лечением. Пациентке рекомендовано продолжить прием тиамазола в дозе 10 мг по 2 таб 1 раз в день со снижением дозы через 2 недели до поддерживающей 10–15 мг в сутки, метопролола 50 мг утром и 25 мг вечером, консультация хирурга для решения вопроса оперативного лечения.

Таким образом, болезнь Грейвса представляет собой сложное аутоиммунное заболевание, которое отличается рецидивирующим течением. Для постановки диагноза, помимо оценки характерных клинических симптомов, необходимо определение АТ-рТТГ. Следует помнить о возможном осложнении Болезни Грейвса – тиротоксической кардиомиопатии. В связи с этим ранняя диагностика тиротоксикоза и адекватное лечение позволяют предупредить развитие нарушений ритма и сердечно-сосудистой недостаточности.

## Литература

1. Валуевич, В. В., Данилова Л. И. Современные подходы к дифференциальной диагностике и радиойодтерапии диссеминированной функциональной автономии щитовидной железы и болезни Грейвса-Базедова // Диагностика, лечение, профилактика патологии щитовидной железы и сопутствующих заболеваний в современных экологических условиях Беларуси: Материалы науч.-практ. Бел.-Нем. конф. / Бел. мед. акад. последиплом. образования; под ред. д.м.н., проф. В. М. Дрозд, проф. Кр. Райнерса, Минск, 3–4 мая 2007. – Минск: БелМАПО, 2007. – С. 234–245.
2. Ванушко, В. Э., Фадеев В. В. Болезнь Грейвса (клиническая лекция) // Эндокринная хирургия. 2013. № 1. С. 23–33.

3. *Бабенко, А. Ю., Гринева Е. Н., Солнцев В. Н.* Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе – детерминанты развития и сохранения // *Клин. и э. тиреодология.* 2013. Т. 9, № 1. С. 29–37.

4. *Бабенко, А. Ю., Гринева Е. Н., Солнцев В. Н., Цой У. А., Шляхто Е. В.* Вклад различных факторов в характер поражения сердца при тиреотоксикозе. *Мед. акад. журн.* 2012. 10 (1): 6–12.

5. *Бабенко, А. Ю.* Поражение сердца и сосудов при тиреотоксикозе различного генеза и тяжести. Оптимизация подходов к терапии: диссертация доктора медицинских наук: 14.01.05 / Бабенко Алина

Юрьевна; [Место защиты: Федеральное государственное учреждение Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии] – СПб., 2013. – 326 с.

6. *Трошина, Е. А., Свириденко Н. Ю., Ванушко В. Э., Румянцев П. О., Фадеев В. В., Петунина Н. А.* Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба // *КЭТ.* 2014. № 3. – 11 с.

*Поступила 4.07.2017 г.*