

Манифестация скрытой формы болезни Грейвса у больной с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

А. Р. Волкова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г. Ф. Ланга с клиникой

О. Д. Дыгун, асс. кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г. Ф. Ланга с клиникой

Ю. В. Эмануэль, к.м.н., доцент кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования

В. С. Беседовская, клинический ординатор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г. Ф. Ланга с клиникой

С. М. Панчоян, клинический ординатор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г. Ф. Ланга с клиникой

А. Н. Карпишина, студентка VI курса, член студенческого научного общества кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Manifestation of latent Graves' disease in patient with paroxysmal form of atrial fibrillation

A. R. Volkova, O. D. Dygun, Yu. V. Emanuel, V. S. Besedovskaya, S. M. Panchoyan, A. N. Karpishina
First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Введение. Дисфункция щитовидной железы часто развивается у кардиологических пациентов на фоне приема амиодарона (до 20% случаев): амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз первого типа развивается в условиях заболеваний щитовидной железы (болезнь Грейвса, узловой зоб), а амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз второго типа — на фоне интактной щитовидной железы. Дифференциальный диагноз и лечение тиреотоксического синдрома у таких больных представляют сложную клиническую задачу. Алгоритм диагностики и ведения этого контингента рассматривается на клиническом примере. Пациентка Т., 56 лет, поступила в клинику НИИ сердечно-сосудистых заболеваний с жалобами на учащение пароксизмов фибрилляции предсердий, периодические подъемы артериального давления, повышенную утомляемость при обычной физической нагрузке, дрожь в руках. Известно, что у пациентки в анамнезе многоузловой зоб. Пароксизмы фибрилляции предсердий купировались внутривенным введением амиодарона в стационаре. На момент поступления в кардиологическое отделение отмечается снижение уровня тиреотропного гормона до 0,011 мМЕ/л, выявление антител к рецептору тиреотропного гормона (30,4 МЕ/л), повышение уровней свободных трийодтиронина и тироксина. Объективно у больной выявлены увеличение щитовидной железы (объем по результатам УЗИ 29 см³) и проявления эндокринной офтальмопатии (двухсторонний периорбитальный отек). Таким образом, не вызывает сомнения манифестация болезни Грейвса на фоне введения амиодарона. На фоне терапии тиреостатиками и бета-блокаторами восстановлен синусовый ритм. **Заключение.** Частой причиной фибрилляции предсердий является тиреотоксический синдром, поэтому перед назначением антиаритмической терапии рекомендовано определение уровня ТТГ и объема щитовидной железы.

Ключевые слова: амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, фибрилляция предсердий, амиодарон.

Summary

Introduction. Thyroid dysfunction often develops in cardiac patients received amiodarone (up to 20% of cases) and is an important clinical problem. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 develops in conditions of thyroid diseases (Graves' disease, nodular goiter). Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2 develops without any thyroid disease. Differential diagnosis and treatment of thyrotoxic syndrome in such patients is a complex clinical task. Patient T., 56 years old, entered the clinic of the Research Institute of Cardiovascular Diseases with complaints of frequent paroxysms of atrial fibrillation, periodic increases in blood pressure, increased fatigue in normal physical activity, trembling in the hands. It is known that the patient has a multinodular goiter in her anamnesis. Paroxysms of atrial fibrillation were stopped by intravenous administration of amiodarone in a hospital. At the time of admission to the cardiology department, the level of thyroid-stimulating hormone is reduced to 0.011 mIU/l, the detection of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor (30.4 IU/L), the increase in free triiodothyronine and thyroxine levels. Objectively, the patient showed an increase in the thyroid gland (volume by the results of ultrasound of 29 cm³) and manifestations of Graves' ophthalmopathy (bilateral periorbital edema). Thus, the manifestation of Graves' disease due to the amiodarone administration is not in doubt. The sinus rhythm was restored on therapy with thyreostatics and beta-blockers. **Conclusion.** Thyrotoxic syndrome is a frequent cause of atrial fibrillation, therefore before the appointment of antiarrhythmic therapy, it is recommended to determine the level of TSH and the volume of the thyroid gland.

Key words: amiodarone-induced thyrotoxicosis, Graves' disease, atrial fibrillation, amiodarone.

Дисфункция щитовидной железы часто развивается у кардиологических пациентов на фоне приема амиодарона (до 20% случаев) [7, 8]. Амиодарон — производное бензофурана, по структуре подобное тироксину, используется для лечения суправен-

трикулярных и желудочковых аритмий. Амиодарон редко вызывает проаритмогенный эффект, характерный для других антиаритмических препаратов, но наличие в составе 37,5% йода опосредует его влияние на функцию щитовидной железы [1, 8]. Воздей-

ствие амиодарона на щитовидную железу проявляется двумя эффектами. У больных, проживающих в регионах с высоким потреблением йода (Великобритания, США) происходит торможение синтеза гормонов, что приводит к амиодарон-индуцированному

гипотиреозу. В регионах с низким потреблением йода (Россия, Италия) наблюдается противоположная картина в виде стимуляции синтеза гормонов с развитием амиодарон-индуцированного гипертиреоза (АИГ) [6].

АИГ подразделяют на первый, второй и смешанный типы. АИГ первого типа развивается, как правило, при имеющейся патологии щитовидной железы (скрытая форма болезни Грейвса, автономные узлы щитовидной железы), АИГ второго типа, напротив, — на фоне интактной щитовидной железы в результате деструктивного тиреоидита [4]. Смешанный АИГ сочетает в себе характеристики обоих типов и развивается преимущественно в регионах с пограничным потреблением йода, к которым относится Санкт-Петербург [2].

В соответствии с существующими рекомендациями перед началом терапии амиодароном следует проводить оценку функции щитовидной железы (определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и выполнять УЗИ щитовидной железы. Низкий уровень ТТГ и структурные изменения щитовидной железы (увеличение ее объема, крупные узлы) предполагают возможную скрытую форму болезни Грейвса или наличие участков тиреоидной автономии. В таком случае от назначения амиодарона лучше воздержаться, если нет жизненных показаний (желудочковые тахикардии) [3]. Длительное подавление органификации йода в щитовидной железе приводит к нарушению синтеза гормонов и формированию гипотиреоза. Наличие гипотиреоза не является противопоказанием к назначению амиодарона [1].

Клинический случай

Пациентка Т., 56 лет, обратилась 28.05.2018 в клинику НИИ сердечно-сосудистых заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с жалобами на учащение пароксизмов фибрилляции предсердий, периодические подъемы артериального давления (максимально до 180/100 мм рт. ст.), повышенную утомляемость при обычной физической нагрузке, дрожь в руках.

Из анамнеза известно, что с 1990 года пациентка отмечает приступы тахикардии. В 2014 году случайно при обследовании установлен диагноз

«многоузловой зоб». С декабря 2017 стала отмечать появление перебоев в работе сердца, сопровождающихся слабостью и головокружением. Самостоятельно принимала анаприлин без положительного эффекта. Пароксизмы фибрилляции предсердий купировались внутривенным введением амиодарона в стационаре. Функциональное состояние щитовидной железы на 02.2018: ТТГ — 0,3 мМЕ/л (0,4–4,0 мМЕ/л), тироксин (Т4) свободный — 29,8 пмоль/л (10–25 пмоль/л), антитела к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) — 169,7 ед/мл (норма 0–30 ед/мл). По данным тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы за апрель 2018 год: в правой доле узел размером до 17 мм, изоэхогенный, с четкими контурами, неоднородной структуры, тонкий halo — цитологическая картина коллоидного узла (Bethesda II); по задней поверхности правой доли узел размером до 21 мм, гипоехогенный, с четкими контурами, halo отсутствует — цитологическая картина коллоидного узла. В мае 2018 года проконсультирована аритмологом ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова — показана операция радиочастотной катетерной абляции (РЧА) по поводу пароксизмов фибрилляции предсердий. В отделение кардиологии поступила для дообследования и подготовки к РЧА.

Перенесенные заболевания: желчнокаменная болезнь (холецистэктомия от 1995 года), частичная резекция обоих яичников в 1995 году, перелом костей правой стопы в 2000 году.

Данные объективного обследования при поступлении 28.05.2018: состояние удовлетворительное, сознание ясное, контактна, эмоционально лабильна. Кожные покровы горячие, бархатистые на ощупь, влажные кисти, незначительный тремор языка, рук и век. Отмечается периорбитальный отек, что, возможно, связано с эндокринной офтальмопатией. Рост 162 см, вес 77 кг, индекс массы тела равен 29,3 кг/м² (избыточная масса тела). Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания. ЧДД 15 в минуту. Дыхание жесткое, хрипов нет. Перкуторно над всеми полями ясный легочный звук. Расширение границ относительной сердечной тупости влево до I. medioclavicularis sin. Тоны сердца приглушены, шумов нет. ЧСС 69 уд./мин.,

пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Давление 130/70 мм рт. ст. Отеки нижней трети голеней и стоп. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный.

Щитовидная железа расположена нормально, видна при нормальном положении головы, глотании. Увеличена преимущественно за счет правой доли, смещается, эластичной консистенции, безболезненна, при пальпации узлы справа 2,0–2,5 см.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма без отклонений от нормы. Контроль тиреоидного статуса от 28.05.2018: трийодтиронин (Т3) свободный — 24,7 пмоль/л (3,5–6,4 пмоль/л), Т4 свободный — 49,2 пмоль/л (10–25 пмоль/л), ТТГ — 0,011 мМЕ/л (0,4–4,0 мМЕ/л), антитела к рецептору ТТГ — 30,4 МЕ/л (менее 1,00 МЕ/л).

ЭКГ от 29.05.2018: фибрилляция предсердий с ЧСС 130 уд./мин.

ЭКГ от 30.05.2018: ритм синусовый, ЧСС 78 уд./мин.. Ритм восстановился после приема двух таблеток Аспаркама и 20 капель Валокардина.

СМЭКГ: ритм синусовый с ЧСС от 93 до 124 (среднее 93) уд./мин., желудочковая экстрасистолия не обнаружена, выявлены одиночные парные наджелудочковые экстрасистолы. Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены.

Эхо-КГ: небольшая дилатация ЛП (объем 65 мл, размер 41 мм), объем ПП на верхней границе нормы, полости желудочков не расширены. Глобальная сократимость ЛЖ не снижена. Очевидных нарушений локальной сократимости не выявлено. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Признаков систолической дисфункции ПЖ не выявлено. EF Simpson SP — 63%. Давление в легочной артерии — 36 мм рт. ст.

УЗИ органов брюшной полости: умеренные диффузные изменения паренхимы печени. Диффузные изменения поджелудочной железы. Состояние после холецистэктомии.

ФГДС: рефлюкс-эзофагит катаральный. Признаки скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический поверхностный гастрит.

УЗИ вен нижних конечностей: УЗ-признаков флеботромбоза и тромбоза не выявлено. УЗИ щитовидной железы: диффузно-узловые изменения ткани щитовидной железы с увеличением ее объема до 29 см³.

Проведена консультация офтальмолога: ОУ гипертоническая ангиопатия сетчатки. Незначительный перiorбитальный отек, эндокринная офтальмопатия I степени.

В соответствии с имеющимися у больной тиреотоксическим синдромом, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, гипертонической болезнью была назначена терапия: тиамазол 10 мг три раза после еды, бисопролол 2,5 мг утром и вечером, фамотидин 40 мг 1 таблетка на ночь, ривароксобан 20 мг 1 таблетка один раз, фуросемид 20 мг. За время пребывания в стационаре наблюдается положительная динамика. Пациентка отмечает улучшение состояния, уменьшение отеков голеней и стоп. Больная выписана из стационара 08.06.2018 в удовлетворительном состоянии. На момент выписки на фоне проводимой тиреостатической терапии Т3 свободный — 14,2 пмоль/л, Т4 свободный — 37,6 пмоль/л, по данным ЭКГ синусовый ритм с ЧСС — 70 уд./мин.

Диагноз при выписке

Основной: гипертоническая болезнь II степени, риск — 3. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ЕНРАIII, CHA2DS-VASc-2b, HAS-BLED-1b).

Сопутствующий: амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз I типа. Болезнь Грейвса. Тиреотоксикоз на тиреостатической терапии. Инфильтративная офтальмопатия I степени. Остеопороз смешанного генеза (постменопаузальный на фоне тиреотоксикоза). ЖКБ, холецистэктомия от 1996 года.

Рекомендовано: наблюдение кардиолога, эндокринолога и офтальмолога по месту жительства, соблюдение диеты (исключить жирное, жареное, острое), ограничить количество потребляемой соли и жидкости (до 1200 мл в сутки), ежедневный контроль АД, денситометрия, оценка уровня паратгормона, общего кальция, витамина D, контроль Т3 свободного, Т4 свободного каждый

месяц, УЗИ щитовидной железы один раз в год, гликированный гемоглобин, прием тиамазола 10 мг три раза в день после еды, бисопролол 2,5 мг 1 таблетка два раза в день до еды, ривароксобан 20 мг 1 таблетка раз в день с едой, омега-3 20 мг 1 таблетка раз в день на ночь 1 месяц (каждые полгода).

Пациентка находилась на амбулаторном наблюдении эндокринолога по месту жительства. При контроле тиреоидного статуса от 20.08.2018 (на терапии бета-блокаторами и тиреостатиками): Т3 свободный — 5,8 пмоль/л (3,5–6,4 пмоль/л), Т4 свободный — 13,79 пмоль/л (10–25 пмоль/л), ТТГ < 0,100 мМЕ/л (0,4–4,0 мМЕ/л).

Обсуждения и выводы

Тиреотоксический синдром любой этиологии представляет собой серьезный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности, аритмий.

Типичные проявления болезни Грейвса (зоб, офтальмопатия) выявляются не всегда, и часто первым проявлением гипертиреоза является нарушение ритма сердца [5]. Поэтому важно проводить дифференциальную диагностику между истинными кардиальными аритмиями и нарушениями ритма эндокринной этиологии.

Впервые возникшие пароксизмы фибрилляции предсердий у данной пациентки можно объяснить наличием скрытой формы болезни Грейвса, на что указывают следующие факторы риска: женский пол, длительный стаж курения, психоэмоциональный стресс. Данные объективного обследования (зоб, офтальмопатия) и лабораторных исследований (антитела к рецептору ТТГ) подтверждают диагноз. Возможно также формирование автономных узлов, однако проведение сцинтиграфии в настоящее время нецелесообразно.

Известно, что амиодарон имеет длительный период полувыведения (25–110 дней), а йод в его составе накапливается в печени и жировой ткани. Поэтому можно предположить, что его назначение способствовало манифестации болезни Грейвса. Так как у пациентки в анамнезе имеются указания на патологию щитовидной железы, увеличение ее объема, соотношение Т4 свободного и Т3 свобод-

ного менее 7, антитела к рецептору ТТГ — 30,4 МЕ/л, то наиболее вероятным представляется развитие амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза первого типа. В терапии АИТ первого типа используются тиреостатические препараты, тогда как в лечении АИТ второго типа показано назначение глюкокортикостероидов. Рекомендовано прекращение приема амиодарона на фоне развившегося тиреотоксикоза, однако решение принимается индивидуально на основании заключений кардиолога и эндокринолога при наличии или отсутствии альтернативной эффективной антиаритмической терапии. В некоторых случаях по жизненным показаниям (желудочковые аритмии) прием амиодарона можно продолжить.

Таким образом, до назначения антиаритмической терапии необходимы уточнение этиологии нарушений ритма и оценка тиреоидного статуса для исключения дисфункции щитовидной железы, так как назначение йодсодержащих препаратов значимо усугубляет течение коморбидных состояний и повышает риски развития сердечно-сосудистых событий.

Список литературы

1. Bartalena L. [и др.]. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. // *European thyroid journal*. 2018. № 2 (7). С. 55–66.
2. Czarnywojtek A. [и др.]. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases. // *Therapeutics and clinical risk management*. 2016. (12). С. 505–513.
3. January C.T. [и др.]. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. // *Circulation*. 2014. № 23 (130). С. 2071–2104.
4. Osuna P.M., Udavcic M., Sharma M.D. Hypertthyroidism and the Heart. // *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2017. № 2 (13). С. 60–63.
5. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса (клиническая лекция) // *Эндокринная хирургия*. 2013. № 1 (7). С. 23–33.
6. Дора С.В. [и др.]. Взаимосвязь показателей йодобеспечения Санкт-Петербурга и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2012. № 3 (19). С. 108–110.
7. Дора С.В., Волкова А.Р., Гринева Е.Н. Влияние амиодарона на структуру и функцию щитовидной железы у жителей Санкт-Петербурга // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. № 4 (4). С. 105a–105.
8. Лебедева Е.А., Яблонская Ю.А., Булгакова С.В. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2017. № 2 (3). С. 31–38.

