

Случай из практики

Тиреотоксический криз. Редкие проявления и трудности своевременной диагностики

*Газизова Д.О.¹, Васичкин С.В.¹, Харкенин П.О.¹, Фомин Д.К.²,
Чупина Л.П.¹, Кожокару А.Б.¹, Шевченко Н.С.¹*

¹ ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

² ФГБУ "Российский научный центр рентгенодиагностики" Минздрава России, Москва

Тиреотоксический криз (ТК) — редко встречающееся жизнеугрожающее осложнение тиреотоксикоза. Провоцирующим фактором развития ТК могут быть неконтролируемое прекращение приема тиреостатиков, оперативное лечение как на щитовидной железе, так и на других органах, присоединение инфекции, роды, введение йодсодержащих веществ. Многообразие клинических проявлений нередко приводит к несвоевременной диагностике, а вследствие этого и высокой смертности при данном состоянии.

В статье представлены типичные и редкие проявления тиреотоксического криза, обобщены подходы к диагностике и лечению; описан клинический случай тиреотоксического криза у молодого мужчины.

Ключевые слова: тиреотоксический криз, шкала Бурха—Вартовского, лечение.

Thyrotoxic crisis. Rare manifestations and the difficulties of timely diagnostics

*Gazizova D.O.¹, Vasichkin S.V.¹, Kharkenen P.O.¹, Fomin D.K.²,
Chupina L.P.¹, Kozhokaru A.B.¹, Shevchenko N.S.¹*

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

² Russian Scientific Center of Roentgen-Radiology, Moscow, Russian Federation

Thyroid storm is a rare, life-threatening complication of thyrotoxicosis. It may be precipitated by an acute event such as discontinuation of antithyroid drug therapy, thyroid or nonthyroidal surgery, infection, parturition, or an acute iodine load. The variety of clinical presentations of this disorder can lead to delayed diagnostics and high mortality. The typical and atypical clinical manifestations, diagnosis, and management of thyroid storm will be reviewed here. It also describes a case study of a young man with thyroid storm.

Key words: thyroid storm, Burch—Wartovsky scale, treatment.

Введение

Проявления тиреотоксикоза варьируют от стертой клинической картины до развития полиорганной недостаточности. Тяжесть клинических проявлений определяют возраст пациента, скорость нарастания концентрации тиреоидных гормонов, наличие сопутствующих заболеваний и провоцирующего фактора [1]. Тиреотоксический криз (ТК) развивается, когда компенсаторных резервов организма становится недостаточно для поддержания гомеостаза терморегуляторной, сердечно-сосудистой и других систем [1]. Высокая смертность при данном состоянии требует максимально ранней диагностики и незамедлительного назначения поликомпонентной терапии.

Клиническая картина и диагностические критерии ТК

Клиническая картина при ТК во многом повторяет таковую при неосложненном тиреотоксикозе,

однако проявления носят более тяжелый характер (табл. 1).

Потливость и непереносимость высоких температур, наблюдаемые при типичном тиреотоксикозе, при ТК могут смениться лихорадкой до 40–41 °С и выраженной потерей жидкости [2]. А синусовая тахикардия — предсердными нарушениями ритма сердца с различной степенью желудочковой дисфункции и развитием сердечной недостаточности [1].

В большинстве случаев в анамнезе удается выявить провоцирующий фактор развития ТК. Оперативное вмешательство на щитовидной железе более не является основной пусковой причиной данного состояния, что связано с более широким применением радиоiodтерапии (РЙТ), а также внедрением обязательной подготовки пациентов с тиреотоксикозом тиреостатиками [3]. По данным многоцентрового общенационального японского исследования, лидирующий провоцирующий фактор в настоящее

Таблица 1. Сравнительные проявления тиреотоксикоза и ТК

| | Тиреотоксикоз | ТК |
|---|---|--|
| Терморегуляция Потливость Нервная система | Непереносимость высоких температур Значительная потеря жидкости Двигательное возбуждение Нервозность | Гипертермия Спутанность сознания Судороги Кома |
| Сердечно-сосудистая система | Тахикардия (90–120 уд/мин) | Тахикардия (>130 уд/мин) Нарушение ритма Сердечная недостаточность |
| Желудочно-кишечный тракт | Диарея | Тошнота Рвота Диарея Желтуха |
| Печеночные проявления | Незначительное повышение активности трансаминаз | Печеночная недостаточность |
| Психические проявления | Эмоциональная неустойчивость Возбуждение | Психоз |

Таблица 2. Балльная шкала диагностики ТК по Бурху–Вартофскому

| Нарушение терморегуляции | | Сердечно-сосудистые проявления | |
|--|-------|--|-------|
| Температура тела, °С | Баллы | Тахикардия, уд/мин | Баллы |
| 37,2–37,7 | 5 | 99–109 | 5 |
| 37,8–38,2 | 10 | 110–119 | 10 |
| 38,3–38,8 | 15 | 120–129 | 15 |
| 38,9–39,4 | 20 | 130–139 | 20 |
| 39,5–39,9 | 25 | >140 | 25 |
| >40,0 | 30 | Фибрилляция предсердий | 10 |
| Сердечная недостаточность | | Неврологические проявления | |
| Степень тяжести | Баллы | Степень тяжести | Баллы |
| Легкая – отеки ног | 5 | Легкая – возбуждение | 10 |
| Умеренная – хрипы в нижних отделах легких | 10 | Умеренная – делирий, психоз, ступор | 20 |
| Тяжелая – отек легких | 15 | Тяжелая – судороги, кома | 30 |
| Гастроинтестинальные, печеночные проявления | | Провоцирующий фактор | |
| Степень тяжести | Баллы | | Баллы |
| Умеренная – диарея, тошнота, рвота, боль в животе | 10 | “+” | 10 |
| Тяжелая – желтуха | 20 | “–” | 0 |

Примечание. <25 баллов – ТК маловероятен; 25–44 балла – высокая вероятность развития ТК; >44 баллов – ТК.

время – самостоятельное прекращение приема тиреостатиков [2]. Хирургическое вмешательство на других органах при нераспознанном тиреотоксикозе по-прежнему остается одной из частых причин ТК [4].

Лабораторные параметры, определение степени повышения тиреоидных гормонов не позволяют провести дифференциальную диагностику неосложненного тиреотоксикоза и ТК [2]. По этой причине диаг-

ноз ТК в большей степени основывается на анализе клинической картины, что осложняет бесконечное количество “масок” тиреотоксикоза.

С целью создания унифицированных критериев диагностики ТК Н.В. Burch и L. Wartofsky в 1993 г. предложили балльную шкалу оценки клинических проявлений тиреотоксикоза (шкала BWPS, табл. 2) [1]. В ее основе три принципиальные особенности

Таблица 3. Система диагностики ТК Японской тиреологической ассоциации, 2012 (адаптировано по [2])

| | Лабораторно подтвержденный тиреотоксикоз | Проявления поражения ЦНС: возбуждение, делирий, психоз, заторможенность, судороги, кома ≤ 14 баллов по шкале комы Глазго | Другие проявления (количество признаков): лихорадка $>38^\circ\text{C}$, тахикардия >130 уд/мин, застойная сердечная недостаточность*, тошнота, рвота, диарея, общий билирубин >3 мг/дл |
|------------------------|--|---|--|
| ТК | + | + | 1 |
| | + | – | 3 |
| Высокая вероятность ТК | + | – | 2 |
| | – | другие сочетания | |

Примечание. * IV класс классификации NYHA либо \geq III класс классификации KILLIP.

течения ТК: непрерывность развития полиорганной недостаточности; разнообразие клинических проявлений; высокий уровень смертности при несвоевременно установленном диагнозе.

Т. Akamizu и соавт. на основании данных 356 пациентов, включенных в вышеупомянутое японское исследование, предложили собственную систему оценки наличия ТК [2] (табл. 3).

По сравнению с BWPS в нее был включен дополнительный признак – повышение уровня билирубина крови более 3 мг/дл (51 мкмоль/л). Данная шкала была одобрена Японской тиреологической ассоциацией (Japanese Thyroid Association, JTA). При сравнительной оценке двух вышеупомянутых алгоритмов был сделан вывод, что при использовании шкалы BWPS большее число пациентов получит своевременную поликомпонентную терапию [2]. Например, пациент с тахикардией 120 уд/мин и температурой $37,8^\circ\text{C}$ будет отнесен к группе высокого риска развития ТК по шкале BWPS, в то время как по японской шкале – не встретит данного критерия. Данная закономерность не абсолютна. Так, используя алгоритм JTA, пациент с гиперкинезом и температурой 38°C будет соответствовать критерию ТК, тогда как по шкале BWPS это будет соответствовать 20 баллам, делая ТК маловероятным.

Приведенные примеры подчеркивают важность клинического мышления, принятия индивидуальных решений в каждой отдельной ситуации.

Описаны случаи развития ТК при так называемом апатичном тиреотоксикозе, основными проявлениями которого являются апатия и депрессия [5, 6]. Данное состояние встречается во всех возрастных группах и нередко диагностируется как психическое нарушение [5, 6]. Другими редкими манифестными проявлениями ТК могут быть психоз, кома [7], эпилептический статус [8], острое нарушение мозгового кровообращения [9], гиперкальциемия [10], тонкокишечная непроходимость [11], острая почечная недостаточность в результате рабдомиолиза [12].

Патофизиология

Точный механизм развития ТК остается до конца невыясненным. Этому способствуют редкая встречаемость данного состояния, необходимость безотлагательного начала медикаментозного лечения. Понимание патофизиологии ТК в основном базируется на анализе провоцирующих факторов. Последние можно разделить на две категории:

- 1) приводящие к быстрому возрастанию концентрации тиреоидных гормонов;
- 2) снижающие компенсаторные резервы организма.

При резком возрастании концентрации тиреоидных гормонов временный недостаток транспортных белков плазмы (тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), транстиретина, альбумина) приводит к повышению концентрации свободных форм тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Последние свободно поступают внутрь клетки.

Вышеописанная теория подтверждена клинически. Н.В. Burch и L. Wartofsky [1] сообщают о более высокой концентрации именно свободных фракций тиреоидных гормонов при ТК по сравнению с неосложненным тиреотоксикозом. Содержание общих фракций в обеих группах не отличалось. Другим подтверждением служит достаточно высокая эффективность плазмафереза при жизнеугрожающем ТК [13].

При наличии острых /подострых сопутствующих заболеваний обсуждаются дополнительные патофизиологические механизмы развития ТК. Разобщение окислительного фосфорилирования приводит к повышению липолиза, увеличению потребления кислорода, повышает теплопродукцию [14]. Последняя является одной из причин гипертермии при тиреотоксикозе.

Снижение печеночного и почечного клиренса тиреоидных гормонов при системных заболеваниях [15], а также повышенное образование метаболитически активной 3,5,3'-трийодтироуксусной кислоты (TRIAС) также являются возможными механизмами

развития ТК [1]. Помимо этого обсуждается наличие повышенной чувствительности тканей, клеточных рецепторов к тиреоидным гормонам при системных заболеваниях. Однако подтверждения этому пока не получено.

Лечение

Все пациенты с ТК требуют наблюдения в условиях реанимационного отделения, должно проводиться мониторингирование всех жизненно важных функций, постоянная титрация проводимой терапии.

Начинать лечение следует немедленно, не дожидаясь результатов гормонального анализа крови. Только своевременная активная терапия может сохранить жизнь больному.

Лечение ТК должно быть многокомпонентным. Условно по направленности действия его можно разделить следующим образом:

- 1) снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов;
- 2) ослабление периферического действия тиреоидных гормонов;
- 3) поддержание жизненно важных функций;
- 4) терапия, направленная на провоцирующий фактор;
- 5) радикальное лечение тиреотоксикоза.

Блокада синтеза тиреоидных гормонов достигается назначением тиреостатиков, пропилтиоурацила (ПТУ) либо метимазола, ее необходимо достичь как можно раньше в ходе лечения ТК. Механизм действия антитиреоидных препаратов основан на ингибировании органификации йода и конденсации йодтирозильных остатков, благодаря чему прекращается синтез новых гормонов [16]. Блокада органификации йода достигается в течение часа после назначения любого из доступных тиреостатиков. ПТУ также изменяет и периферическую конверсию T_4 в сторону преимущественного образования биологически неактивного реверсивного T_3 . Благодаря этому свойству наличие ТК является одним из немногих показаний к предпочтительному назначению ПТУ по сравнению с метимазолом [17].

Доступных форм тиреостатиков для парентерального введения не существует, поэтому у пациентов с нарушением сознания, а также в других особых клинических случаях препараты вводятся через назогастральный зонд. Описаны протоколы приготовления форм для внутривенного, ректального и даже трансдермального введения в условиях медицинского учреждения [18, 19].

ПТУ назначается в начальной дозе 600–1000 мг однократно, затем в дозе 1200–1500 мг в сутки из расчета 200–250 мг каждые 4 ч. Метимазол – 120 мг в сутки, разделенный на 6 приемов по 20 мг. Наличие

в анамнезе минимальных побочных явлений на прием тиростатиков, таких как крапивница либо сыпь, не является противопоказанием к назначению этих препаратов при ТК. При тяжелых побочных явлениях: развитии агранулоцитоза, нарушении функции печени – необходимо выбрать альтернативную терапию.

Тиреостатики оказывают минимальный эффект на высвобождение уже синтезированных тиреоидных гормонов. По этой причине обязательным компонентом терапии является назначение неорганического йода. Помимо блокирования высвобождения T_3 и T_4 йод обладает временным ингибирующим эффектом на синтез тиреоидных гормонов за счет эффекта Вольфа–Чайкова. Рекомендуемые дозы раствора Люголя (8 мг/капля [0,05 мл]) составляют 8 капель каждые 6 ч, либо насыщенный раствор KI (~35–50 мг/капля) 5 капель каждые 6 ч [1]. Ввиду отсутствия стерильных форм препаратов йода ранее применявшееся медленное внутривенное введение йодида натрия (NaI) в настоящее время недоступно. Описаны как ректальный, так и сублингвальный способы введения данных препаратов [11, 20].

Важно помнить, что йодсодержащие препараты необходимо назначать не ранее чем через час после начала приема тиреостатиков, после достижения блокады синтеза тиреоидных гормонов. Иначе это может привести к увеличению депо тиреоидных гормонов и ухудшению течения тиреотоксикоза. Описаны случаи повреждения слизистой пищевода и желудка под действием раствора Люголя [21].

Лития карбонат (седалит) – альтернативное средство для ингибирования выброса тиреоидных гормонов при аллергии на йод, развитии ТК после введения йодсодержащих препаратов. Применение препаратов лития необходимо проводить под контролем токсичности [22].

При ухудшении состояния несмотря на проводимую терапию одним из возможных вариантов лечения является тиреоидэктомия. В обзоре, включавшем 39 случаев ТК, описанных в литературе, и 10 собственных наблюдений, G.H. Sholtz и соавт. [23] сообщают о 10,2% уровне ранней и поздней послеоперационной смертности после экстренной тиреоидэктомии. Авторы рекомендуют проведение оперативного лечения при неэффективности медикаментозного лечения пожилым пациентам при наличии легочной, сердечной либо почечной недостаточности.

Лечение, направленное на ослабление периферического действия тиреоидных гормонов, подразумевает уменьшение адренергических проявлений тиреотоксикоза, ингибирование периферической конверсии T_4 в T_3 и процедуры, направленные на удаление тиреоидных гормонов из кровотока. Высокая эффективность β -адреноблокаторов делает их неза-

менимым компонентом терапии как при неосложненном тиреотоксикозе, так и при ТК. Помимо антиадренергического действия данные препараты обладают слабым ингибирующим влиянием на периферическую конверсию T_4 в T_3 [24].

Наиболее часто назначают пропранолол в дозах, значительно превышающих таковые при обычном тиреотоксикозе, — 60–80 мг каждые 4 ч. Внутривенное введение (начальная доза 0,5–1 мг) следует проводить с большой осторожностью: медленно, с мониторингом сердечной деятельности. Через несколько часов могут быть введены следующие дозы пропранолола — 2–3 мг в течение 10–15 мин [25]. Назначаемые дозировки значительно варьируют в зависимости от клиренса препарата [26]. Особенности ведения пациентов с сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца будут рассмотрены ниже.

Ряд назначаемых при ТК препаратов обладают дополнительным свойством ингибировать периферическую конверсию T_4 в T_3 . К ним относятся, как уже было упомянуто, ПТУ, пропранолол, глюкокортикоиды и ряд рентгеноконтрастных йодсодержащих препаратов, в частности йопромид (Ультравист).

С целью снижения концентрации циркулирующих гормонов в крови применяют перитонеальный диализ и плазмаферез [13, 27]. Эти методы должны применяться при развитии тяжелых побочных реакций на тиреостатики либо при необходимости проведения экстренной тиреоидэктомии. Эффект плазмафереза сохраняется не более 48 ч, затем уровень гормонов вновь возрастает.

Дополнительно с целью снижения концентрации гормонов в системе энтерогепатической циркуляции возможно назначение холестирамина по 4 г 4 раза в сутки [28].

Меры, направленные на предотвращение системной декомпенсации, включают в себя борьбу с гипертермией, дегидратацией, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, а также относительной надпочечниковой недостаточностью.

Гипертермию купируют жаропонижающими средствами, препарат выбора — парацетамол. Введение салицилатов (салициламид, аспирин) противопоказано, поскольку последние способствуют высвобождению тиреоидных гормонов из связи с белком, увеличивая их свободную фракцию. Также применяется наружное охлаждение: обтирание спиртом, охлаждающие одеяла.

С целью предотвращения сосудистого коллапса и шока пациенты с ТК требуют обязательного возмещения потерянной жидкости (вследствие гипертермии, потоотделения, рвоты, диареи). Потребность в последней обычно составляет 3–5 л в сутки. Осторожность следует соблюдать у пациентов с сер-

дечной недостаточностью. Внутривенное введение 5–10% раствора декстрозы и при необходимости электролитов позволяет восстановить запасы гликогена в печени, купировать гиперкальциемию, наблюдаемую у некоторых пациентов. Обязательно должен быть восполнен недостаток витаминов, в первую очередь тиамин, повышенный клиренс которых может наблюдаться при тиреотоксикозе.

Лечение сердечно-сосудистых проявлений ТК — нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности включает в себя назначение антиаритмических препаратов, вазодилататоров и диуретиков. Несмотря на современные возможности реанимационных отделений, лечение сердечной недостаточности при ТК сопряжено со многими трудностями. Показано обязательное мониторирование центральной гемодинамики, анализ действия каждого из назначаемых препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов.

β -блокаторы остаются основным компонентом терапии, однако существует ряд исключений. Пропранолол, как и другие неселективные β -адреноблокаторы, противопоказан при отягощенном анамнезе по бронхиальной астме, обструктивной болезни легких. В этих случаях препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов, селективные β -блокаторы, резерпин. Описаны случаи остановки сердца и дыхания на фоне введения пропранолола при ТК [29], что подчеркивает необходимость наблюдения за данной группой пациентов в условиях реанимационного отделения.

В последние годы накоплено большое количество данных об эффективности как при неосложненном тиреотоксикозе, так и при ТК β_1 -селективного адреноблокатора эсмолола. Последний обладает рядом преимуществ по сравнению с пропранололом: отсутствие риска бронхоспазма, а также более короткий период полувыведения ($T^{1/2}$ — 9 мин, у пропранолола — 2,5 ч). Это позволяет поминутно титровать препарат [30]. Нагрузочная доза эсмолола составляет 250–500 мкг/кг, с последующей титрацией 50–100 мкг/кг/мин в зависимости от эффекта [30].

При невозможности применения β -адреноблокаторов применяют симпатолитики, в частности резерпин (0,25–0,5 мг внутрь каждые 4 ч либо парентерально 1 мл 0,25% раствора в/м каждые 6–8 ч). Последний может оказывать тормозящее влияние на центральную нервную систему.

Также необходимо учитывать следующие особенности препаратов, рутинно назначаемых при сердечной недостаточности и нарушениях ритма сердца. Высокие дозы фуросемида ингибируют связывание T_4 и T_3 с ТСГ, увеличивая свободную фракцию гормонов. Блокаторы кальциевых каналов могут приводить к резкому падению периферического сосуди-

стого сопротивления с риском развития тяжелой гипотонии [31]. Что касается дигоксина, в большинстве случаев его дозировки при ТК превосходят назначаемые у пациентов без тиреотоксикоза, предположительно за счет более быстрого клиренса препарата [31]. Однако назначение последнего требует тщательного мониторинга сывороточной концентрации препарата по мере компенсации ТК с целью предотвращения дигиталисной интоксикации.

Меры, направленные на предотвращение системной декомпенсации, включают в себя купирование относительной надпочечниковой недостаточности. Глюкокортикоиды при ТК применяли эмпирически с 1950-х гг. [1]. Позднее при исследовании уровня кортизола в крови был выявлен относительно более низкий его уровень при ТК по сравнению с другими критическими состояниями [32]. Помимо этого глюкокортикоиды обладают ингибирующим действием на периферическую конверсию T_4 в T_3 . Далее было доказано их положительное влияние на выживаемость при данном состоянии [32]. Препаратом выбора является гидрокортизон, назначаемый парентерально в нагрузочной дозе 300 мг, с последующим введением 100 мг каждые 8 ч в течение нескольких дней в зависимости от динамики состояния пациента.

Лечение, направленное на провоцирующий фактор, является обязательным компонентом терапии ТК. При предшествовавшем хирургическом лечении, родах, отмене тиреостатиков, РИТ провоцирующий фактор очевиден. В случае скрытой инфекции могут возникнуть трудности в ее диагностике, так как лихорадка и лейкоцитоз могут быть проявлениями самого ТК [33]. По этой причине всем пациентам с фебрильной лихорадкой показано проведение бактериологических посевов крови, мокроты и мочи. Профилактическое использование антибиотиков широкого спектра действия при отсутствии других признаков инфекционного процесса не рекомендуется. В случае гипогликемии, диабетического кетоацидоза, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии применяются стандартные схемы лечения данных состояний. При нарушениях сознания, невозможности сбора анамнеза показано исключение вышеперечисленных провоцирующих факторов. Однако у 25–43% пациентов последний выявить так и не удается [1, 4, 32].

Профилактика

Профилактика развития ТК подразумевает более тщательное внимание к состоянию пациента с тиреотоксикозом при присоединении сопутствующих заболеваний. При необходимости требуется проведение дополнительных обследований с целью исклю-

чения признаков системной декомпенсации. Бесспорно, что при наличии тиреотоксикоза проведение любых хирургических вмешательств должно быть отложено до достижения эутиреоза.

В случае непереносимости тиреостатиков и необходимости экстренной тиреоидэктомии показано проведение быстрой подготовки всеми доступными методами. Один из возможных алгоритмов, предложенный R.W. Langley и соавт., подразумевает подготовку в течение 5–10 дней и включает в себя назначение пропранолола 60 мг 2 раза в день перорально, дексаметазона 2 мг 4 раза в день внутривенно, холецирамина 4 г 4 раза в день перорально, насыщенного раствора йодида калия 2 капли 3 раза в день перорально [28].

Радиойодтерапия является безопасным методом лечения, однако описаны случаи ТК после ее проведения не только при наличии тиреотоксикоза, но и у пациента с метастазами высокодифференцированного рака щитовидной железы [1]. По этой причине у пациентов с дополнительными факторами риска ТК, такими как пожилой возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии, требуется обязательная подготовка тиреостатиками перед РИТ [17, 34]. Отмена препарата возможна за 3–5 дней до процедуры радиоблочки [34]. Также целесообразно назначение β -блокаторов перед и после проведения РИТ. Следует рассматривать возможность повторного назначения тиреостатиков через 3–7 дней после РИТ с постепенным снижением дозы в течение 4–6 нед [17].

Клинический случай

Пациент М., 26 лет был госпитализирован в одну из клинических больниц города Москвы по экстренным показаниям с входящим диагнозом: состояние после повторного генерализованного эпилептического припадка. Энцефалит? Пищевая интоксикация.

Из анамнеза: считает себя больным в течение 5 дней, когда после употребления полуфабриката из супермаркета в течение суток беспокоила диарея, отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. За медицинской помощью не обращался, принимал симптоматическую терапию. Далее на протяжении 4 дней отмечалась головная боль, заторможенность, ходил на работу, принимал анальгетики.

Ночью и утром накануне госпитализации у пациента впервые в жизни развились два эпизода генерализованных судорог, вслед за которыми в течение нескольких минут сохранялась спутанность сознания. Осмотрен неврологом, инфекционистом, терапевтом одной из частных клиник города, рекомендована госпитализация в неврологическое отделение.

При поступлении в клинику рост 182 см, вес 96 кг, индекс массы тела 26,98 кг/м². Температура тела 36,8 °С.

Кожные покровы без особенностей. Гемодинамические показатели стабильные (артериальное давление (АД) 130/78 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин). В неврологическом статусе отмечалась некоторая заторможенность, легкая дизартрия. В приемном отделении – однократная рвота. Состояние было расценено как среднетяжелое, однако пациент был госпитализирован в реанимационное отделение неврологического профиля, где ему проводилась противосудорожная, инфузионно-корректирующая, гастропротективная терапия; профилактика тромботических осложнений, комплексный гемодинамический и лабораторный мониторинг.

По результатам общеклинических обследований отмечалось незначительное повышение тощаковой глюкозы до 6,6 ммоль/л, миоглобина до 150 нг/мл (0–70), С-реактивного белка до 13,3 мг/л (0–5) и общей креатинкиназы до 237,1 ед/л (24–195). При контроле гемодинамических показателей – тахикардия до 93–101 уд/мин. При поступлении были проведены люмбальная пункция, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, электроэнцефалография, по результатам которых патологических изменений выявлено не было.

Через 2 дня пациент был переведен в неврологическое отделение, где продолжалась противосудорожная терапия, а также профилактика тромботических осложнений (клексан 0,4 мг в сутки). По результатам дополнительных инструментальных методов обследования (эхокардиография, эзофагогастродуоденоскопия) патологических изменений выявлено не было.

Также были исследованы тиреоидные гормоны, выявлен манифестный тиреотоксикоз: ТТГ 0,00 uIU/mL, св. Т₄ 3,69 ng/dL (0,7–1,48), св. Т₃ 15,73 pg/mL (1,71–3,71). По данным УЗИ щитовидной железы общий объем составил 29,3 мл; структура диффузно неоднородная, смешанной экзогенности, кровоток усилен. Эндокринологом состояние расценено как тиреотоксикоз средней степени тяжести вследствие болезни Грейвса. Рекомендован прием среднетерапевтических дозировок тиреостатиков и β-блокаторов: тирозол 10 мг 3 таб в сутки, анаприлин 10 мг 3–4 раза в сутки.

Необходимо отметить, что уже на момент госпитализации согласно как шкале BWSS, так и шкале Японской тиреологической ассоциации пациент попадал под критерий ТК и требовал неотложного начала поликомпонентной терапии, направленной на борьбу с тиреотоксикозом.

На четвертый день от момента госпитализации у пациента возникли жалобы на головную боль, тошноту, слабость, парциальный тонический припадок в левой кисти с дальнейшим развитием генерализованного судорожного припадка.

Пациент экстренно переведен в отделение нейрореанимации. При осмотре отмечалось повышение температуры тела до 38 °С. Признаки поражения лобно-теменных

отделов правого полушария в виде расторможенно-эйфорического поведения, моторная апраксия в левой руке, элементы геминиглекта слева. По результатам МРТ были выявлены патологические зоны в верхних отделах лобно-теменных областей, что по рекомендации специалистов МРТ требовало проведения дифференциальной диагностики острого диссеминированного энцефаломиелита, вирусного энцефалита, ишемических изменений. Помимо этого были выявлены МРТ-признаки тромбоза левого поперечного и левого сигмовидного синусов.

Через несколько часов состояние пациента резко ухудшилось. Уровень сознания – оглушение. Отмечался выраженный гипергидроз, лихорадка до 39 °С; тахикардия до 135 уд/мин, экстрасистолия по типу тригемении с тенденцией к артериальной гипертензии (АД 150–159/80–95 мм рт. ст.); дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений 23 в минуту. Диурез адекватен проводимой инфузионной терапии. На протяжении нескольких часов отмечались повторные парциальные припадки со вторичной генерализацией, не купируемые противосудорожными препаратами. В перерывах между припадками отмечались насильственные нецеленаправленные движения в конечностях по типу хорей. Проводилась инсuffляция увлажненного кислорода.

На тот момент было предположено наличие ТК. Скорректирована инфузионная терапия, увеличены дозы тиреостатиков (тирозол 80 мг в сутки), β-блокаторов (анаприлин 80 мг в сутки), клексана до 0,8 мг в сутки, добавлены глюкокортикоиды (дексазон 16 мг в сутки), кардиомагнил, седативная терапия (пропофол, дексдор). Помимо этого был выявлен тяжелый дефицит тиамина, что требовало дифференциальной диагностики с энцефалопатией Гайе–Вернике (острое или подострое поражение среднего мозга и гипоталамуса вследствие дефицита витамина В₁). Назначен тиамин 600 мг в сутки. Повторная серия генерализованных судорожных припадков потребовала проведения более глубокой медикаментозной седации, перевода на искусственную вентиляцию легких.

Через двое суток медикаментозная седация была успешно прекращена, пациент экстубирован. При неврологическом осмотре отмечался парез в левой руке до 2 баллов, снижение мышечного тонуса. Сохранялся субфебрилитет. При повторной МРТ – отрицательная динамика, помимо вышеописанных отмечался тромбоз поперечного дурального синуса справа и верхнего сагиттального; луковичи и проксимальной части яремной вены, осложненный двусторонним венозным инсультом лобных долей с участками геморрагического пропитывания в правой лобной доле. По данным КТ головного мозга: зона отека в правой лобной доле с геморрагической трансформацией. Гипертензивность синусов.

Совместно с нейрохирургом принято решение о проведении постоянной инфузии гепарина как единственного доказанного эффективного метода лечения церебрального

венозного тромбоза в остром периоде. Проведение тромболитической терапии, в том числе и локально трансвенозно, могло привести к формированию и прогрессированию внутричерепной гематомы, с резко ограниченными хирургическими возможностями для ее эвакуации.

Помимо этого по данным КТ грудной клетки была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. Начата антибиотикотерапия. Состояние пациента стабилизировалось, переведен в неврологическое отделение, где находился на протяжении 14 дней. Продолжалась терапия тирозолом, анаприлином с постепенным снижением дозы, комплексная противосудорожная терапия, вводился клексан, проводились комплексные реабилитационные мероприятия. В течение этого периода отмечался постепенный регресс неврологической симптоматики. На момент выписки последняя практически полностью отсутствовала. По данным общего анализа крови была выявлена тенденция к лейкопении до $2,7 \times 10^9/\text{л}$. Снижению количества лейкоцитов помимо тирозола могли способствовать противосудорожные препараты (кепра, финлепсин).

Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: болезнь Грейвса (V 29,3 мл). Тиреотоксикоз тяжелого течения, с развитием тиреотоксического криза от 14.08.2014. Осложнения: ишемический инсульт вследствие тромбоза внутричерепных венозных синусов (сигмовидного и поперечного синусов слева, поперечного синуса справа, верхнего сагиттального синуса, луковицы и проксимальных отделов левой яремной вены) с формированием инфарктов в корковосубкортикальных отделах правой лобной доли и вдоль прецентральной извилины, в области прецентральной борозды слева, с геморрагической трансформацией в правой лобной области. Симптоматическая парциальная эпилепсия. Выраженный левосторонний гемипарез.

Были даны рекомендации продолжить тиреостатическую, противосудорожную, антикоагулянтную терапию, а также прием β -блокаторов под контролем пульса. Был проведен полный спектр обследований с целью исключения наследственных тромбофилий (антитромбин, протеин С, протеин S, V фактор Лейдена, исключена мутация протромбина G20210A, наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину, к β -2-гликопротеину-1).

Далее пациент был направлен на терапию радиоактивным йодом. Последняя была проведена двухэтапно (270 МБк и 900 МБк I^{131}) с целью уменьшения степени возрастания уровня тиреоидных гормонов; достигнуто состояние гипотиреоза. Пациент перенес лечение удовлетворительно, в настоящее время ведет активный образ жизни, продолжает трудовую деятельность.

Заключение

Приведенный клинический случай подчеркивает многообразие проявлений ТК, необходимость осведомленности специалистов различного профиля, и в первую очередь эндокринологов, о вариантах тече-

ния данного состояния. Тиреотоксический криз является жизнеугрожающим, к счастью редко встречающимся, состоянием. Но помнить о нем необходимо каждый раз, когда к вам на прием приходит пациент с тиреотоксикозом, более комплексно подходить к оценке его состояния, не ограничиваясь контролем ЧСС, оценкой общего и биохимического анализов крови.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие скрытого или явного конфликта интересов в отношении данной статьи.

Список литературы

1. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1993;22:263-277.
2. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic Criteria, Clinical Features, and Incidence of Thyroid Storm Based on Nationwide Surveys. *Thyroid*. 2012;22(7):661-679. doi: 10.1089/thy.2011.0334.
3. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4549-4558. doi: 10.1210/jc.2012-2802.
4. Nelson NC, Becker WF. Thyroid Crisis. *Ann Surg*. 1969;170(2):263-273. doi: 10.1097/00000658-196908000-00016.
5. Grossman A, Waldstein SS. Apathetic thyroid storm in a 10-year-old child. *Pediatrics*. 1961;28:447-451.
6. Lahey FH. Apathetic Thyroidism. *Ann Surg*. 1931;93(5):1026-1030. doi: 10.1097/00000658-193105000-00008.
7. Howton JC. Thyroid storm presenting as coma. *Ann Emerg Med*. 1988;17(4):343-345. doi: 10.1016/s0196-0644(88)80777-7.
8. Safe AF, Griffiths KD, Maxwell RT. Thyrotoxic crisis presenting as status epilepticus. *Postgrad Med J*. 1990;66(772):150-152. doi: 10.1136/pgmj.66.772.150.
9. Jarrett DR, Hansell DM, Zeegen R. Thyroid crisis complicated by cerebral infarction. *Br J Clin Pract*. 1987;41:671-673.
10. Parker KI, Loftley A, Charles C, Hermayer K. A case of apathetic thyroid storm with resultant hyperthyroidism-induced hypercalcemia. *Am J Med Sci*. 2013;346(4):338-340. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31828ffcb.
11. Cansler CL, Latham JA, Brown PM, et al. Duodenal Obstruction in Thyroid Storm. *South Med J*. 1997;90(11):1143-1146. doi: 10.1097/00007611-199711000-00018.
12. Bennett WR, Huston DP. Rhabdomyolysis in thyroid storm. *Am J Med*. 1984;77(4):733-735. doi: 10.1016/0002-9343(84)90375-9.
13. Ashkar FS. Thyroid Storm Treatment With Blood Exchange and Plasmapheresis. *JAMA*. 1970;214(7):1275. doi: 10.1001/jama.1970.03180070041007.
14. Mackin JF, Canary JJ, Pittman CS. Thyroid Storm and Its Management. *N Engl J Med*. 1974;291(26):1396-1398. doi: 10.1056/nejm197412262912607.
15. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in Thyroid Function in Patients with Systemic Illness: The "Euthyroid Sick Syndrome"*. *Endocr Rev*. 1982;3(2):164-217. doi: 10.1210/edrv-3-2-164.

16. Ghobrial MW, Ruby EB. Coma and Thyroid Storm in Apathetic Thyrotoxicosis. *South Med J.* 2002;95(5):552-554. doi: 10.1097/00007611-200295050-00020.
17. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
18. Hodak SP, Huang C, Clarke D, et al. Intravenous Methimazole in the Treatment of Refractory Hyperthyroidism. *Thyroid.* 2006;16(7):691-695. doi: 10.1089/thy.2006.16.691.
19. Nabil N, Miner DJ, Amatrudaf JM. Methimazole: An Alternative Route of Administration*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(1):180-181. doi: 10.1210/jcem-54-1-180.
20. Alfadhli E, Gianoukakis AG. Management of Severe Thyrotoxicosis When the Gastrointestinal Tract Is Compromised. *Thyroid.* 2011;21(3):215-220. doi: 10.1089/thy.2010.0159.
21. Myung Park J, Seok Lee I, Young Kang J, et al. Acute esophageal and gastric injury: Complication of Lugol's solution. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(1):135-137. doi: 10.1080/00365520600825141.
22. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. *Endocrinol Metab Clin NAm.* 2006;35(4):663-686. doi: 10.1016/j.ecl.2006.09.008.
23. Scholz GH, Hagemann E, Arkenau C, et al. Is There a Place for Thyroidectomy in Older Patients with Thyrotoxic Storm and Cardiorespiratory Failure? *Thyroid.* 2003;13(10):933-940. doi: 10.1089/105072503322511337.
24. Mintz GUY, Pizzarello ROY, Klein I. Enhanced Left Ventricular Diastolic Function in Hyperthyroidism: Noninvasive Assessment and Response to Treatment*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(1):146-150. doi: 10.1210/jcem-73-1-146.
25. Das G. Treatment of Thyrotoxic Storm with Intravenous Administration of Propranolol. *Ann Intern Med.* 1969;70(5):985. doi: 10.7326/0003-4819-70-5-985.
26. Shenfield GM. Influence of Thyroid Dysfunction on Drug Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1981;6(4):275-297. doi: 10.2165/00003088-198106040-00003.
27. Jha S, Waghdhare S, Reddi R, Bhattacharya P. Thyroid Storm Due to Inappropriate Administration of a Compounded Thyroid Hormone Preparation Successfully Treated with Plasmapheresis. *Thyroid.* 2012;22(12):1283-1286. doi: 10.1089/thy.2011.0353.
28. Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(2):519-534. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00010-0.
29. Dalan R, Leow MK. Cardiovascular collapse associated with beta blockade in thyroid storm. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(6):392-396. doi: 10.1055/s-2007-971065.
30. Duggal J, Singh S, Kuchinic P, et al. Utility of esmolol in thyroid crisis. *Can J Clin Pharmacol.* 2006;13(3):e292-295.
31. Fadel BM, Ellahham S, Lindsay J, et al. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol.* 2000;23(6):402-408. doi: 10.1002/clc.4960230605.
32. Mazzaferri EL. Thyroid Storm. *Arch Intern Med.* 1969;124(6):684. doi: 10.1001/archinte.1969.00300220036006.
33. Urbanic RC, Mazzaferri EL. Thyrotoxic crisis and myxedema coma. *Heart Lung.* 1978;7(3):435-447.
34. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, et al. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3016-3021. doi: 10.1210/jcem.86.7.7639.

Газизова Дарья Олеговна – кандидат мед. наук, эндокринолог ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Васичкин Сергей Викторович** – врач-невролог отделения неврологии для больных с ОНМК ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Харкнен Павел Олегович** – заведующий отделением нейрореанимации ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Фомин Дмитрий Кириллович** – доктор мед. наук, руководитель клиники ядерной медицины ФГБУ “Российский научный центр рентгено-радиологии” Минздрава России, Москва, Российская Федерация. **Чупина Любовь Петровна** – кандидат мед. наук, врач-невролог отделения неврологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Кожокару Анжела Борисовна** – кандидат мед. наук, врач-невролог отделения клинической нейрофизиологии неврологического центра ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация. **Шевченко Наталья Сергеевна** – заведующая отделением неврологии для больных с ОНМК ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Газизова Дарья Олеговна – e-mail: daria.gazizova@gmail.com