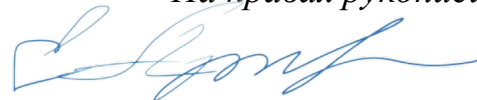


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ермолаева Александра Сергеевна

**Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: эффективность
различных вариантов терапии глюкокортикоидами**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Фадеев Валентин Викторович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ	
2 ТИПА: ПРЕДИКТОРЫ И ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ	
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Определения и классификация	12
1.2 Эпидемиология	13
1.3 Патогенез	14
1.4 Предикторы	17
1.5 Клиническая картина	18
1.6 Диагностика	19
1.7 Варианты терапии	20
1.8 Заключение	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
27	
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений и дизайн исследования	27
2.2 Клиническое обследование.....	30
2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования	31
2.4 Методы статистического анализа данных.....	33
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
35	
3.1 Распространенность, сроки и предикторы развития	
амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа	35
3.2 Эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами	
у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа	46
3.2.1 Ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами	
у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа	46
3.2.2 Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов	
в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным	
тиреотоксикозом 2 типа	54

3.2.3 Факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа	66
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	77
4.1 Распространенность, сроки и предикторы развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа	77
4.2 Эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа	81
4.2.1 Ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа	81
4.2.2 Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа.....	84
4.2.3 Факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нарушения ритма сердца – важная проблема здравоохранения, значительно увеличивающая риск сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти, приводя к снижению качества жизни, инвалидизации, высокой смертности, существенным экономическим затратам и нагрузке на общественное здоровье [1–3]. Среди жизнеугрожающих аритмий ведущая роль принадлежит фибрилляции предсердий, частота которой составляет от 2 до 4%. По прогнозам, в связи с увеличением продолжительности жизни населения и активизацией поиска недиагностированных форм, ожидается дальнейший рост распространенности аритмий, достижение масштабов эпидемии, увеличение абсолютного бремени к 2050 году более чем на 60% [4–6].

Амиодарон – широко применяемый и высокоэффективный антиаритмический препарат для купирования жизнеугрожающих наджелудочковых и желудочковых аритмий, длительного поддержания синусового ритма. Является фармакотерапией первой линии у пациентов со структурной патологией сердца, дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофической кардиомиопатией, имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором [3, 5, 7–9]. Однако препарат обладает широким спектром экстракардиальных нежелательных реакций, развитие которых нередко диктует необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов [10–13].

К одним из таких осложнений относится амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АмИТ), патогенетический тип которого определяет выбор адекватной терапевтической тактики. АмИТ 1 типа (АмИТ1) – йод-индуцированный гипертиреоз, возникающий в основном у пациентов с латентной патологией щитовидной железы (болезнь Грейвса, функциональная автономия); АмИТ 2 типа (АмИТ2) – деструктивный тиреоидит, характеризующийся внезапностью развития, отсутствием специфических предикторов, тяжестью

клинических проявлений, сложностью дифференциальной диагностики и обеспечения эффективного лечения [13–16]. Возможно сочетание патогенетических механизмов АмИТ1 и АмИТ2 – смешанная/неопределенная форма АмИТ [14, 15, 17, 18].

Пероральные глюкокортикоиды (ГК) – препараты первой линии при умеренном и тяжелом течении АмИТ2. Вариабельность применяемой дозы, эквивалентной преднизолону, составляет 20–80 мг/сут, средняя –30–40 мг/сут в течение, как правило, 8–12 недель с постепенным снижением после нормализации уровня тиреоидных гормонов. Несмотря на наличие клинических рекомендаций [14, 15, 17], не выработан единый подход к ведению пациентов (показания к назначению ГК, стартовая доза, продолжительность терапии и алгоритм отмены). Часто практикуется одновременное назначение ГК и тиреостатических препаратов, хотя при истинном АмИТ2 это патогенетически не обосновано [19–21]. У пациентов с тяжелой кардиальной патологией, нарастанием дисфункции левого желудочка для предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов необходимо быстрое восстановление эутиреоза, которое не всегда достижимо с помощью медикаментозной терапии. Отсроченный ответ наблюдается в 1/3 случаев [19, 22, 23]. Нерешенными остаются вопросы дозозависимого эффекта ГК, верификации факторов отсроченного ответа на терапию, прогнозирования тяжести и длительности тиреотоксикоза [15, 24–27].

Степень разработанности темы исследования

Отсутствие специфических предикторов АмИТ2, единичные данные о возможных факторах риска в публикациях по результатам ретроспективных исследований [28–31] оставляют открытым вопрос прогнозирования индивидуального риска развития АмИТ2, являющегося необходимостью в повседневной клинической практике для принятия взвешенного решения при назначении амиодарона и определения алгоритма дальнейшего динамического наблюдения пациента. Исследования, посвященные изучению дозозависимого эффекта таблетированных форм ГК при АмИТ2, не проводились. Данные об

эффективности применения высоких доз парентеральных форм ГК противоречивы, ограничены единичными исследованиями на малых выборках [24, 25]. Прогностические факторы длительности тиреотоксикоза на фоне терапии таблетированными ГК отражены в единственном проспективном исследовании F. Bogazzi и соавт., в котором быстрое достижение эутиреоза (в течение ≤ 30 дней) регистрировали при значении свободного тироксина (свТ4) менее 50 пг/мл и объеме щитовидной железы менее 12 мл/м² [26].

Таким образом важной задачей является проведение проспективных клинических исследований, направленных на выявлении потенциальных предикторов развития АмИТ2, оценку терапевтического эффекта ГК, вариабельности клинической картины и исходов при АмИТ2, выделение предикторов неблагоприятного течения АмИТ2.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – оценить эффективность различных вариантов терапии таблетированными глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа.

Задачи исследования:

1. Оценить структуру амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы, распространенность, сроки и предикторы развития АмИТ2 в проспективном когортном исследовании у пациентов, впервые получивших антиаритмическую терапию амиодароном.
2. Оценить эффективность терапии таблетированными ГК у пациентов с АмИТ2 в виде монотерапии и в комбинации с тиреостатическими препаратами на основании ретроспективного когортного исследования.
3. Оценить эффективность и безопасность терапии разными стартовыми дозами преднизолона у пациентов с АмИТ2 в открытом проспективном рандомизированном исследовании.
4. Выявить предикторы тяжелого и длительного течения АмИТ2, отсроченного ответа на терапию ГК.

5. Оценить вариабельность клинической картины и исходы при АмИТ2.

Научная новизна

В выполненной работе впервые произведен обширный комплексный анализ факторов, являющихся триггерами развития АмИТ2. Получены новые данные о структуре причин и ключевых вмешивающихся факторах. Впервые установлено, что развитию АмИТ2 предрасполагает комбинация клинических предикторов, наиболее значимыми из которых являются возраст, индекс массы тела, а также время от начала терапии амиодароном. Определены сроки развития и распространенность, показана большая частота и преобладание АмИТ2 над другими типами АмИТ.

Впервые в отечественной и мировой практике проведена оценка эффективности использования разных стартовых доз таблетированных форм преднизолона в рамках открытого проспективного рандомизированного исследования. Определены потенциальные предикторы ответа на терапию, неблагоприятного течения тиреотоксикоза. Получена информация о характере и особенностях клинического течения заболевания, транзиторных и стойких нарушениях функции щитовидной железы после перенесенного АмИТ2.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены данные фундаментального характера, расширяющие представления о патогенезе и понимании тематики, обосновывающие возможность использования выявленного сочетания для персонифицированной предикции и оптимизации профилактических и лечебных мероприятий. Предложена новая научная концепция быстрого и доступного прогнозирования риска развития АмИТ2, имеющая важное значение у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, позволяющая взвешенно, рационально подойти к выбору антиаритмической терапии и определению адекватного алгоритма мониторинга функции щитовидной железы в каждом конкретном случае.

Проведенные исследования позволили оценить терапевтический эффект ГК, тиреостатической терапии, вариабельность клинической картины и исходов при АмИТ2, выявить предикторы тяжелого и длительного течения АмИТ2, отсроченного ответа на терапию ГК. Выделены группы высокого риска развития АмИТ2 при назначении амиодарона (пациенты в возрасте до 60 лет с индексом массы тела до 26,6 кг/м²) и неблагоприятного течения заболевания (пациенты в возрасте до 54 лет с отсутствием ожирения, длительным приемом амиодарона и объемом щитовидной железы более 21,3 мл). Обоснован оптимальный вариант стартовой дозы преднизолона (не более 30 мг/сут). Полученные данные создают основу для разработки персонифицированного подхода к ведению данной категории пациентов, вносят существенный вклад в оптимизацию алгоритмов лечения АмИТ2. Основные положения работы служат развитию научных основ и практических навыков в повседневной практике врача-эндокринолога.

Методология и методы исследования

Методологической и теоретической основой представленного диссертационного исследования стали работы отечественных и зарубежных авторов в области эндокринологии и кардиологии. При проведении исследований были использованы общенаучные подходы, соблюдены этические нормы и принципы доказательной медицины.

В рамках поставленных задач в первой части работы проведено проспективное когортное исследование с участием 124 пациентов, впервые получивших терапию амиодароном, во второй части последовательно выполнены ретроспективное когортное, проспективное интервенционное рандомизированное открытое контролируемое и сочетанное когортное исследования с участием в общей сложности 82 пациентов с АмИТ2. Применен комплексный методологический подход с использованием общеклинических, лабораторных, инструментальных методов. При анализе полученных данных использовались современные компьютеризированные статистические программы и методы, табличные и графические приемы представления данных.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы характерно преобладание АмИТ2.
2. Комбинация клинических предикторов: возраст, индекс массы тела и время от начала терапии амиодароном позволяет оценить индивидуальный риск развития АмИТ2.
3. Оптимальным вариантом терапии АмИТ2 является применение средних доз таблетированных ГК (около 30 мг/сут эквивалентно преднизолону). Назначение высоких доз ГК не способствует более быстрому достижению эутиреоза, но сопряжено с большей тяжестью побочных эффектов. Применение тиреостатических препаратов при истинном АмИТ2 нецелесообразно.
4. Среди предикторов неблагоприятного течения АмИТ2 следует рассматривать возраст, индекс массы тела, кумулятивную дозу амиодарона и объем щитовидной железы.
5. В большинстве случаев снижение функции щитовидной железы после перенесенного АмИТ2 ограничивается субклиническим гипотиреозом, носит транзиторный характер и не требует назначения заместительной терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология. Направления исследований (пункты паспорта специальности): 4. Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований. 5. Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена достаточным объемом и однородностью выборки пациентов, применением

современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, хорошо обоснованных методов статистического анализа соответственно поставленной цели и сформулированным задачам.

Основные результаты диссертационной работы представлены на российской конференции с международным участием "Эндокринология – вызовы 21 века" (Москва, 2022 г.).

Апробация работы состоялась на заседании кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 7 от 5 ноября 2024 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации научно-исследовательской работы внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Эндокринология», читаемой студентам, клиническим ординаторам и аспирантам. Акт внедрения № 473-У от 5.08.2024 г. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс эндокринологического терапевтического отделения №2 Университетской клинической больницы №2 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт внедрения № 468-Л от 5.08.2024 г.

Личный вклад автора

Автором выполнен анализ состояния научной проблемы на основании мировых и отечественных литературных данных. Сформированы цель и задачи работы, определены дизайн и методология проведения исследования для всех этапов работы; сформирована выборка пациентов для каждого из блоков исследования. Проведено клиническое обследование и наблюдение участников исследования на протяжении всего времени его проведения, сбор материала,

систематизация, статистическая обработка полученных данных, анализ и интерпретация результатов исследования, оформление их в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации. Полученные сведения сформулированы автором в форме выводов и практических рекомендаций. Изданные научные работы, в том числе написанные в соавторстве, представляют результат преимущественно личного научного вклада диссертанта.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 2 иные публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов проведения исследования, собственные результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиография включает 129 источников (из них 28 отечественных и 121 зарубежных). Работа иллюстрирована 10 таблицами, 23 рисунками.

ГЛАВА 1. АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ 2 ТИПА: ПРЕДИКТОРЫ И ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Определения и классификация

Амиодарон – высокоэффективный и широко применяемый антиаритмический препарат с доказанным влиянием на отдаленный прогноз, что подтверждает большое количество исследований (ARCH, AVID, CAMIAT, CASCADE, CHFSTAT, CIDS, EMIAT, EPAMSA, GEMICA, GESICA, MADIT, MUSTT, PIAF, PITAGORA, SCD-HeFT, SPPAF и др.), результаты которых неоднократно подвергались метаанализу [32–35]. Официально он относится к III классу антиаритмических препаратов (блокирование калиевых каналов), однако ему присущи свойства всех четырех классов (блокирование натриевых каналов, неконкурентное β -адреноблокирующее действие, подавление медленных кальциевых каналов и α -блокирующий эффект). К области клинического применения амиодарона относится первичная профилактика желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти (фатальные желудочковые тахикардии, первичная фибрилляция желудочков, трансформация пароксизма желудочковой тахикардии в фибрилляцию желудочков), а также удержание синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий, частой желудочковой экстрасистолией, перенесших инфаркт миокарда, кардиохирургические вмешательства, дисфункцией левого желудочка, кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью, низкой фракцией выброса левого желудочка, а также с имплантируемыми медицинскими изделиями для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор) [3, 4, 8, 9, 36]. Частота его назначения среди других антиаритмических препаратов составляет: в России до 24% [37], США до 38% [38], Нидерландах до 41,8% [39], Китае до 53% [40], Великобритании до 61,8% [41].

Дисфункция щитовидной железы – частое экстракардиальное побочное действие амиодарона. Проблема амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза представляет большую клиническую значимость, поскольку он усугубляет течение сердечно-сосудистого заболевания [14]. Выделяют два основных варианта АМИТ. Первый тип (АМИТ1) – йод-индуцированный гипертиреоз (результат феномена Йод-Базедова), как правило возникает у пациентов с латентной патологией щитовидной железы (болезнь Грейвса, функциональная автономия), характеризуется чрезмерным бесконтрольным синтезом гормонов (гипертиреоз) в ответ на йодную нагрузку. Второй тип (АМИТ2) – медикаментозный деструктивный тиреоидит, развивающийся в основном при интактной щитовидной железе, при котором происходит высвобождение ранее синтезированных гормонов в кровоток. Смешанный вариант диагностируется исходя из тяжести тиреотоксикоза, отсутствия эффекта от проводимой терапии или ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани щитовидной железы [14, 15, 42].

1.2 Эпидемиология

В большинстве ретроспективных исследований представлена суммарная распространенность АМИТ с указанием преобладания тиреотоксикоза 2 типа, варьирующая в широких пределах от 4,0–13,6% [28–30, 43] до 20,5–43,9% с учетом субклинических форм [44–47], возможно она обусловлена различиями в диагностических критериях АМИТ, частоте мониторинга функции щитовидной железы, географических различиях потребления йода, особенностями выборки пациентов (возраст и пол обследованных, включение пациентов с умеренными функциональными нарушениями щитовидной железы). В среднем этот показатель равен 14–20% [29, 48]. Частота возникновения АМИТ2 варьирует от 0,6 до 21%, это преобладающий вариант дисфункции щитовидной железы [49]. Распространенность в США составляет 3%, в Японии – 5,8% [29]. В Италии за 25-летний период (1980–2006 гг.) доля случаев АМИТ2 увеличилась с 2,5 до 12,5%.

Увеличение распространенности АмИТ2 за последние десятилетия обусловлено большим вниманием к данной проблеме, тщательным обследованием и отбором кандидатов на лечение, избеганием назначения препарата пациентам с латентными нарушениями функции щитовидной железы, а также ориентированием пациентов на регулярный мониторинг [50]. Распространенность манифестного АмИТ в России составляет 5,8–15,8%, по АмИТ2 статистических данных практически нет [51–54].

1.3 Патогенез

Фармакокинетика. Амiodарон – йодированное жирорастворимое производное бензофурана. Содержание йода в препарате значительно превышает суточную потребность человека: 1 таблетка (200 мг) содержит 74 мг йода, при метаболизме которого высвобождается около 7 мг йода в сутки, что во много раз превышает суточную потребность в элементе (50 суточных доз йода). Проведение этапа насыщения включает введение 900–1200 мг препарата в сутки, что составляет практически годовую норму йода (примерно 300 суточных доз) [17, 52].

Диспозиционная кинетика амиодарона достаточно сложна: характерен широкий диапазон биодоступности (22–86%), биотрансформация с образованием фармакологически активного метаболита – дезэтиламиодарона, экстремально высокая липофильность, большой объем распределения (66 л/кг массы тела) во многих органах и тканях, высокая аффинность к ним. Амiodарон и дезэтиламиодарон обладают способностью активно накапливаться некоторыми тканями организма (жировой тканью, печенью, легкими, в меньшей степени скелетной мускулатурой, почками, сердцем, мозгом). Характерна очень медленная элиминация, в основном с желчью, с некоторой степенью кишечно-печеночной рециркуляции и незначительной почечной экскрецией, период полувыведения составляет 22–150 дней. Таким образом, сам препарат и йодированные продукты его метаболизма могут сохраняться в организме долгое время после отмены [12, 17, 55–57].

Влияние на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов. Щитовидная железа адаптируется к перегрузке йодом развитием эффекта Вольфа–Чайкова, происходит подавление органификации йода, снижение продукции и метаболизма тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [12, 58]. Подавляя активность 5'-дейодиназы 2 типа в гипофизе, амиодарон снижает продукцию внутриклеточного Т3 и связывание его с родственным рецептором в гипофизе [59, 60]. В дальнейшем «ускользание» от феномена Вольфа – Чайкова приводит к восстановлению уровней ТТГ и Т4 [61]. Подавляя активность 5'-дейодиназы 1 типа в печени и других периферических тканях, амиодарон снижает конверсию Т4 в свободный Т3 (свТ3) и реверсивного Т3 в 3,3'-дийодтиронин [62, 63]. Верхнереференсный/повышенный уровень общего и свободного Т4, реверсивного Т3, низкореференсный/пониженный уровень общего и свТ3 может сохраняться длительно, даже в течение нескольких месяцев после отмены препарата [64]. Амиодарон и дезэтиламиодарон блокируют связывание Т3 с внутриклеточными ядерными рецепторами и снижают экспрессию генов, чувствительных к тиреоидным гормонам [65]. Например, дезэтиламиодарон выступает в роли конкурентного ингибитора α 1-Т3-рецептора и неконкурентного ингибитора β 1-Т3-рецептора. При низкой концентрации он агонист Т3, при высокой – антагонист [66].

Цитотоксичность. Как правило, АМИТ2 развивается на фоне интактной щитовидной железы. Заболевание представляет собой деструктивный тиреоидит, возникающий вследствие прямого цитотоксического действия самого амиодарона и большого количества йода, входящего в его состав [67]. Посредством повышения внутриклеточной концентрации кальция, нарушения конформации (мисфолдинг) тиреоглобулина и активации UPR-ответа (система антистрессовой регуляции синтеза белка) препарат индуцирует стресс эндоплазматического ретикулула, приводя к апоптозу тиреоцитов [68].

Нарушение йодного транспорта. Амиодарон дозозависимо ингибирует стимулированный ТТГ апикальный отток йода без снижения экспрессии натрий-йодного симпортера и соответствующего подавления внутриклеточного

содержания йода [69]. Объяснением может служить различие липидного состава базолатеральной и апикальной плазматических мембран. Благодаря своим амфифильным свойствам амиодарон встраивается в фосфолипидный бислой, изменяя подвижность и функцию компонентов мембраны. Связывание с интрализосомальными фосфолипидами обуславливает их резистентность к действию лизосомальных фосфолипаз. Таким образом формируются стойкие внутриклеточные депо с очень медленным высвобождением препарата [51]. Кроме того, он повреждает мембранные белки-транспортировщики: хлористо-йодный транспортер (пендрин), переносчик йодистого натрия и апикальный йодидный транспортер [70].

Оксидативный стресс – важный механизм в развитии йод-индуцированного некроза тиреоидной ткани. Перекись водорода (H_2O_2) – ключевой элемент в биосинтезе гормонов щитовидной железы. Каталитическое ядро системы генерации H_2O_2 составляют ферменты оксидазы: DUOX1, DUOX2 и их факторы созревания: DUOXA1, DUOXA2 [71]. Они отвечают за производство адекватных концентраций активных форм кислорода для регулярного, непрерывного, соразмерного биосинтеза тиреоидных гормонов [72]. Высокая концентрация H_2O_2 вызывает апоптоз, критическая – некроз тиреоцитов. Основная защита от образующегося H_2O_2 – пространственное отделение комплекса йодирования «тиреопероксидаза – DUOX», расположенного на апикальной мембране в просвете фолликула, от внутренней части клетки. Антиоксидантная система тиреоцита – каталаза, супероксиддисмутаза, селенопротеины (глутатионпероксидазы GPx1, GPx3, GPx4 и тиоредоксинредуктаза – пероксиредоксин (PRDX)) – дополнительно оберегает клетку в случае внутрицитоплазматической «утечки» H_2O_2 . Избыток йода приводит к недостаточному гликозилированию ферментов оксидаз, активированию комплекса «тиреопероксидаза – DUOX» в цитоплазме и избыточному образованию H_2O_2 [73]. Снижение активности антиоксидантной системы усиливает оксидативный стресс, вызывая апоптоз/некроз тиреоцитов [74, 75].

1.4 Предикторы

В настоящее время специфические предикторы АмИТ2 не известны [28].

Длительность терапии и кумулятивная доза. Данные о влиянии дозы амиодарона и длительности терапии на риск возникновения тиреотоксикоза противоречивы [12, 44, 76]. Средняя продолжительность лечения до наступления АмИТ2 – около 21–47 месяцев. Наличие дилатационной кардиомиопатии, саркоидоза сердца, тяжелого врожденного порока, хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса (NYHA) сопряжено с большей частотой амиодарон-индуцированной тиреопатии, однако у данной категории пациентов высока вероятность получения и большей накопительной дозы препарата. У пациентов с врожденным пороком сердца значимым независимым предиктором развития АмИТ2 считается доза ≥ 150 мг/сут. Возможно, долгосрочный риск дисфункции щитовидной железы зависит от кумулятивной дозы препарата в течение первого года лечения [30, 31, 77, 78]. АмИТ2 может развиваться как на фоне приема амиодарона, так и после его отмены. Определение функционального состояния щитовидной железы целесообразно проводить до назначения препарата, каждые 6 месяцев во время лечения и, по мнению ряда авторов, в течение 12–24 месяцев после его отмены. Несоблюдение алгоритма наблюдения затрудняет своевременную диагностику и лечение [3, 15, 78, 79].

Пол. Преобладание мужчин при АмИТ2, соотношение мужчин и женщин 3:1, вероятно, обусловлено превалированием мужчин среди пациентов, получающих терапию амиодароном [80].

Возраст. По результатам ретроспективного исследования, включавшего 303 пациента, получавших терапию амиодароном, единственным предиктором АмИТ был возраст менее 62 лет (медиана наблюдения – 3,3 года) [28]. Согласно данным другого ретроспективного исследования 225 пациентов, возраст менее 63,5 лет оказался единственной детерминантой АмИТ [29].

Индекс массы тела (ИМТ) ниже 21 кг/м² сопряжен с большей вероятностью развития АмИТ2. Объяснением служит преимущественное накопление амиодарона

в жировой ткани и его концентрационно-зависимая цитотоксичность, а также клиническая практика введения фиксированной, а не скорректированной по весу дозы препарата. Липофильные свойства обуславливают низкий уровень его концентрации в ткани щитовидной железы у людей с избыточным весом и высокий – у людей с меньшим депо жировой ткани [79]. У пациентов с врожденным пороком сердца разработан индекс прогнозирования риска АмИТ. При расчете учитывается возраст начала терапии амиодароном, индекс массы тела и наличие или отсутствие цианоза. Значимость индекса не была подтверждена в других популяциях пациентов [30].

Биохимические маркеры. Повышение соотношения дезэтиламиодарон/амиодарон может использоваться в качестве прогностического фактора развития АмИТ2 [76]. Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови заметно выше у пациентов с АмИТ2 по сравнению с таковым при АмИТ1. Однако повышение его уровня у пациентов с тяжелой экстраатиреоидной патологией ограничивает специфичность определения маркера [76].

У пациентов с хроническим обструктивным бронхитом отмечается большая частота развития амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы [82]. На фоне табакокурения возрастает цитотоксическое действие амиодарона, что связано с повышением активности ферментов, участвующих в метаболизме препарата [83].

1.5 Клиническая картина

Часто развитие АмИТ2 неожиданное и бурное, в раннем периоде или через несколько лет от начала терапии амиодароном. Наибольшую опасность заболевание представляет у пожилых пациентов с нарушенной функцией левого желудочка, поскольку усугубляет проявления имеющейся кардиальной патологии и может приводить к летальному исходу [23]. Благодаря антиадренергической активности и блокирующему влиянию на конверсию Т4 в Т3, классические симптомы тиреотоксикоза – потливость, тремор рук, потеря веса – могут быть выражены

незначительно или отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые расстройства: ухудшение течения предшествующих аритмий, учащение приступов стенокардии, появление или усиление признаков хронической сердечной недостаточности [84]. Не всегда выражена корреляция между уровнями циркулирующих тиреоидных гормонов и клинической тяжестью тиреотоксикоза, что, по-видимому, связано с взаимодействием амиодарона и его активного метаболита дезэтиламиодарона с рецепторами Т3 [42].

1.6 Диагностика

Для АмИТ2 характерно повышение сывороточных уровней свободных фракций тиреоидных гормонов, снижение уровня ТТГ, отсутствие антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) [67]. Повышенный уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину не исключает диагноза. У данной группы пациентов более высокий риск развития гипотиреоза после разрешения тиреотоксикоза [85]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы с доплерографией позволяет быстро оценить объем, наличие узловых образований и васкуляризацию [86]. Для дифференциальной диагностики АмИТ1 и АмИТ2 используется сцинтиграфия щитовидной железы. В России в основном применяется сцинтиграфия с технецием-99м-пертехнетатом ($^{99m}\text{TcO}_4$), который конкурирует с йодом при прохождении через натрий-йодистый симпортер на поверхности тиреоцита. Сканирование с технетрилом ($^{99m}\text{Tc-sestaMIBI}$) по диагностической ценности превосходит сцинтиграфию с $^{99m}\text{TcO}_4$ поскольку отсутствует искажение захвата при дефекте йодидной органификации (диффузия осуществляется через клеточную мембрану, минуя натрий-йодидный симпортер), а накопление радиофармпрепарата происходит при высоком митохондриальном потенциале клеток [17, 87–89]. Отличительные признаки АмИТ1 и АмИТ2 приведены в Таблице 1. Определение уровня интерлейкина-6 не информативно [76].

Таблица 1 – Отличительные признаки амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 и 2 типа (приводится по [14] в модификации)

Признак	АМИТ1	АМИТ2
Предшествующая патология ЩЖ	Да	Обычно нет
Патогенез тиреотоксикоза	Увеличение синтеза тиреоидных гормонов	Деструктивный тиреоидит
Длительность приема Ам	Медиана 3 месяца	Медиана 30 месяцев
АТ-рТТГ	Определяются	Нет
АТ-ТПО	Определяются	Обычно нет
Захват ^{131}I	Низкий/средний/высокий	Низкий или отсутствует
Доплеровская сонография	Выраженная васкуляризация	Отсутствие васкуляризации
Препараты первой линии	Тиреостатические препараты	Глюкокортикоиды
Последующая терапия	Всегда да	Нет
Спонтанная ремиссия	Нет	Да
Примечание: ^{131}I – йод-131; Ам – амиодарон, АМИТ1 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа; АМИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; АТ-рТТГ – антитела к рецептору ТТГ, АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; ЩЖ – щитовидная железа.		

1.7 Варианты терапии

АМИТ2 – самолимитирующийся, саморазрешающийся процесс. При развитии заболевания необходимо принять решение о дальнейшем приеме амиодарона. Отсутствие симптоматики тиреотоксикоза или угрожающей жизни аритмии позволяет отменить препарат и продолжить наблюдение за функциональным состоянием щитовидной железы [90]. В тех случаях, когда препарат назначается для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца или когда отмена его невозможна по иным причинам (любые формы аритмий, протекающих с тяжелой клинической симптоматикой, которые не удастся устранить другими антиаритмическими препаратами), компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжения приема

амиодарона. Вопрос об отмене/продолжении лечения препаратом должен решаться индивидуально для каждого пациента двумя специалистами совместно: кардиологом и эндокринологом [59]. Продолжение приема амиодарона не меняет основного подхода к тактике ведения пациента. Дальнейший его прием не препятствует восстановлению эутиреоза [91, 92], но может отсрочить его наступление [93]. Прекращение приема препарата не приводит к быстрому достижению эутиреоза. Из-за длительного периода полувыведения амиодарона тиреотоксикоз может сохраняться до 8 месяцев. В 20% случаев при легком течении АМИТ2 и отмене амиодарона происходит самостоятельное восстановление функции щитовидной железы [30, 59]. Иногда самопроизвольное затихание процесса происходит на фоне продолжения терапии препаратом [76].

Глюкокортикоиды. Пероральные ГК – препараты первой линии для лечения пациентов с умеренным и тяжелым течением АМИТ2 [14]. Решение о лечении мягких и субклинических форм должно учитывать выраженность проявлений имеющейся сердечно-сосудистой патологии и приниматься при тесном взаимодействии с кардиологом [94]. ГК обладают мембраностабилизирующим и выраженным противовоспалительным действием, подавляют цитотоксические и цитолитические реакции. Кроме того, они снижают конверсию Т4 в Т3 путем ингибирования активности 5'-дейодиназы 1 типа [90]. Деструктивные формы тиреотоксикоза не требуют лечения тионамидами, так как не сопровождаются увеличением синтеза тиреоидных гормонов [95]. Рекомендуемая эффективная стартовая доза преднизолона составляет 0,5–0,7 мг/кг массы тела (или эквивалентная доза других пероральных ГК), снижается до полной отмены при достижении клинического и/или биохимического эутиреоза. Длительность лечения в среднем составляет 3 месяца. Состояние пациентов нередко улучшается уже в течение первой недели после начала терапии [67, 92]. Профилактика остеопороза проводится у пациентов из группы риска или при длительности приема ГК более 3 месяцев [76]. Примерно в 16% случаев АМИТ2 для достижения эутиреоза требуется более продолжительное время – до 6–8 месяцев [80]. Быстрая коррекция тиреотоксикоза имеет решающее значение у пациентов с тяжелой кардиальной

патологией. Факторы, позволяющие спрогнозировать эффективность и длительность терапии ГК, могут иметь решающее значение для выбора оптимальной тактики ведения пациента. Ответ на терапию, возможно, зависит от объема щитовидной железы и тяжести тиреотоксикоза, базовый уровень свТ4 более 50 пг/мл и объем более 12 мл/м² значительно увеличивают время достижения эутиреоза [26].

На данный момент преднизолон остается наиболее эффективным препаратом для лечения АМИТ2. Вместе с тем существует сомнение: действительно ли он сокращает время наступления эутиреоза или происходит самостоятельное восстановление функции щитовидной железы в естественном процессе АМИТ2. Так, в неконтролируемом ретроспективном исследовании не выявлено различий по времени нормализации уровней свТ4 и ТТГ у пациентов в зависимости от того, получали они терапию преднизолоном или нет [22]. Противоречивые результаты по эффективности получены при применении высоких доз парентеральных форм ГК, подобные исследования единичные, проведены на малых выборках [24, 26].

Возникновение рецидива АМИТ2 при продолжении терапии амиодароном может потребовать повторного назначения преднизолона. По данным F. Bogazzi и соавт. [67], распространенность рецидивов АМИТ2 составила 8,3% при двухлетнем периоде наблюдения; К. Sato и соавт. [96] – 6% через 5–8 лет после первого эпизода. Это были легкие формы тиреотоксикоза, быстро реагирующие на терапию глюкокортикоидами. Частота возникновения транзиторного гипотиреоза в этих исследованиях составила 17–40%, манифестного – 10%.

Перхлорат калия – следующий по эффективности препарат для лечения АМИТ2. Он блокирует поступление йодидов в тиреоцит, в исследованиях *in vitro* ингибирует цитотоксическое действие амиодарона, хотя и в меньшей степени, чем ГК [97]. В проспективном рандомизированном исследовании эффективность перхлората калия составила 71%. Препарат назначался перорально в дозе 500 мг дважды в день. Использование низких доз (≤ 1000 мг/сут) и небольшая продолжительность приема (≤ 6 месяцев) позволяют избежать развития побочных

эффектов, таких как нефротоксичность и супрессия кроветворения [92]. К сожалению, препарат не доступен в России.

Йопаноевая кислота – йодсодержащее контрастное вещество, используемое при холецистографии [98]. Она конкурентно ингибирует все три дейодиназы, блокирует периферическую конверсию Т4 в активный Т3, при этом концентрация последнего снижается на 70% через 48 часов после ее приема. Препарат применяют перорально в дозе 500 мг 2 раза в день. При АМИТ2 его эффективность несколько ниже, чем при АМИТ1 [99]. В проспективном рандомизированном исследовании F. Bogazzi и соавт. [100] изучена сравнительная эффективность йопаноевой кислоты и преднизолона при АМИТ2. Нормализация уровня свободного Т3 происходила в одинаковые сроки в обеих группах. В связи с тем, что йопаноевая кислота не обладает противовоспалительным эффектом, частота рецидивов тиреотоксикоза на фоне ее приема была выше. Таким образом, данный препарат возможно использовать при предоперационной подготовке пациентов с тяжелым АМИТ2 к тиреоидэктомии [99]. В России препарат не используется.

Вещества с шапероноподобной активностью представляют интерес для лечения АМИТ2. В исследовании *in vitro* фенолмасляная кислота (РВА) и тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA) продемонстрировали высокую эффективность в восстановлении гомеостаза эндоплазматического ретикулума, предотвращая апоптоз тиреоцитов [68]. Витамин С и N-ацетилцистеин в исследованиях на клеточных культуральных средах ингибируют цитотоксическое действие амиодарона [101]. В исследовании *in vivo* добавление выдержки зеленого чая (GTE) привело к эндогенной активации стромальных мезенхимальных клеток и регрессии амиодарон-индуцированных морфологических, морфометрических и серологических изменений [102].

Плазмаферез позволяет быстро достичь состояния клинического и биохимического эутиреоза. Часто используется в рамках предоперационной подготовки к тиреоидэктомии в случаях тяжелого течения АМИТ2 и резистентности к терапии ГК [103]. Метод способствует удалению свободных и связанных с белком тиреоидных гормонов, йода, воспалительных цитокинов и амиодарона. Решение о

сроках проведения плазмафереза принимается индивидуально для каждого пациента, учитывая клиническую картину и скорость ухудшения состояния. Небольшая вариация терапевтических возможностей у пациентов с тиреотоксическим кризом и нестабильным состоянием сердечно-сосудистой системы требует безотлагательного проведения плазмафереза с последующей тиреоидэктомией [104]. Количество необходимых сеансов в среднем составляет от 1 до 6. Осложнения метода включают цитрат-индуцированную гипокальцемию, нарушение свертываемости крови, электролитный дисбаланс, гипотензию и возможность инфицирования [105].

Радиойодтерапия ранее считалась малоэффективной из-за низкого захвата ^{131}I при АмИТ2 [106]. По мнению ряда авторов, она может быть методом выбора, особенно в отсутствие возможности проведения тиреоидэктомии. В 2014 г. А. Czarnywojtek и соавт. [107] опубликовали результаты исследования сравнительной эффективности терапии радиоактивным йодом в разных группах пациентов с АмИТ2: у 57 человек с высококонормальным захватом ^{131}I , получавших терапию амиодароном в анамнезе (отмена за 6–24 месяца), и у 49 человек с низким уровнем захвата ^{131}I , продолжающих прием амиодарона. Период наблюдения составил 2 года. В комбинации с тиреостатическими препаратами и/или ГК (30 мг/сут) использовалась аблативная доза ^{131}I 800 МБк (22 мКи). Отмечалась хорошая переносимость радиойодтерапии и отсутствие побочных эффектов. Повторное введение ^{131}I потребовалось в первой группе у 11,8% пациентов через 6 месяцев, у 17,6% через 12 и у 11,8% через 18 месяцев; во второй группе у 11,8% пациентов через 2 месяца, у 17,6% через 6 и у 11,8% через 8 месяцев в связи с сохранением тиреотоксикоза или развитием рецидива. К концу периода наблюдения у 86% пациентов достигнут гипотиреоз/эутиреоз, у 14% сохранялся тиреотоксикоз [107]. В публикации 2016 г. этого же коллектива авторов [108] отражена эффективность превентивной радиойодтерапии в предупреждении развития рецидива тиреотоксикоза у 78 пациентов с АмИТ в анамнезе, продолжающих прием амиодарона. Аблативная доза ^{131}I составила 740 МБк (20 мКи). Через год наблюдения гипотиреоз достигнут у 53,8% пациентов, у 7,7% потребовалось

повторное введение радиойода в связи с возникновением рецидива АмИТ. У 118 пациентов с впервые развившимся тиреотоксикозом (терапия амиодароном в анамнезе) и низким захватом ^{131}I проводилась радиойодтерапия в комбинации с тиреостатическими препаратами и ГК. Через год гипотиреоз достигнут у 11,4%, у 34,1% потребовалось повторное введение ^{131}I . В группе из 79 пациентов с АмИТ, продолжающих прием амиодарона, у 11,4% развился гипотиреоз, у 34,1% сохранялся тиреотоксикоз. Авторы рекомендуют радиойодтерапию как радикальный метод лечения АмИТ у пациентов с тяжелой кардиальной патологией, которым необходимо продолжение приема препарата по жизненным показаниям [108].

Тиреоидэктомия. В случаях тяжелого, торпидного течения АмИТ, при рефрактерности к консервативной терапии, резком нарастании дисфункции левого желудочка рекомендуется проведение радикального лечения – тотальной тиреоидэктомии. Существуют данные о возможном безопасном проведении тиреоидэктомии у пациентов с АмИТ со среднетяжелой/тяжелой дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $<45\%$) с использованием общего обезболивания и современного анестезиологического пособия. Оптимальная предоперационная подготовка включает использование тиреостатических препаратов, ГК, β -блокаторов, перхлората калия и плазмафереза. Хирургическое вмешательство позволяет быстро устранить тиреотоксикоз. Такой подход считается безопасным для пациентов с тяжелыми нарушениями ритма сердца, которым невозможна отмена амиодарона, а быстрое восстановление эутиреоза консервативными методами недостижимо [109, 110].

1.8 Заключение

Уже более полувека амиодарон остается «препаратом № 1» в аритмологической практике. Проблема АмИТ2 не теряет своей актуальности. Ранжирование факторов риска и выявление пациентов из группы высокого риска по развитию АмИТ2 имеют важное клиническое значение, так как позволяют более

взвешенно и обдуманно подходить к вопросу назначения препарата. В России выбор терапевтических возможностей ограничен: перхлорат калия и йопановая кислота как препараты второй линии не доступны. Радиойодтерапия характеризуется отсроченным ответом, а тиреоидэктомия является вынужденной мерой у пациентов с торпидным течением заболевания и выраженной кардиальной патологией. Таким образом, АмИТ2 представляет сложную задачу для клиницистов, особенно в случаях отсроченного ответа, резистентности к терапии глюкокортикоидами. Определение факторов, позволяющих спрогнозировать эффективность и длительность терапии ГК, будет способствовать выбору оптимальной и безопасной тактики ведения пациента.

В публикациях отсутствует информация о конкретных схемах терапии, отражающих дозы ГК, продолжительность и безопасность приема, о прогностических факторах эффективности лечения, неоднозначны данные об отдаленном прогнозе. Результаты ограничены небольшой выборкой пациентов, неполным пониманием сложного патогенеза заболевания, отсутствием достаточного количества проспективных исследований.

Большой интерес в выявлении специфических факторов риска развития АмИТ2 представляет изучение ассоциации полиморфизма генов, ответственных за транспорт, выведение и метаболизм амиодарона. Дальнейшие исследования веществ с шапероноподобной активностью и антиоксидантными свойствами могут дать импульс к развитию новых вариантов терапии АмИТ2.

Проведение проспективных рандомизированных контролируемых исследований позволит определить предикторы эффективности и длительности терапии и разработать оптимальную схему лечения АмИТ2 [7].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений и дизайн исследования

Представленное в рамках диссертационной работы исследование проведено на базе клиники эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Всего в исследование включено 206 пациентов, проходивших стационарное лечение и амбулаторное наблюдение в период 2006–2016 гг. Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены на заседании комитета по этике при ассоциации медфармвузов при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (протокол № 10-08 от 11.12.2008).

Научно-исследовательская работа состоит из двух частей, объединенных общей тематикой.

Первая часть – проспективное когортное исследование, направленное на оценку структуры амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы, сроков и предикторов развития АмИТ2 при динамическом наблюдении 124 пациентов, впервые получивших терапию амиодароном. Исходно и после назначения препарата первые 3 месяца 1 раз в месяц и далее каждые 3 месяца проводилось исследование уровней: ТТГ, свТ4 и свТ3, АТ-ТПО; исходно и далее с интервалом 12 месяцев выполнялось УЗИ щитовидной железы с доплерографией. Период наблюдения в среднем составил 12–24 месяца. Наблюдение завершалось при развитии амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы или отказе пациента от дальнейшего участия в исследовании. Пациентам с АмИТ проводилось исследование уровня АТ-рТТГ и сцинтиграфия щитовидной железы с $^{99m}\text{TcO}_4$. Пациенты с АмИТ2 стали участниками проспективного исследования по оценке эффективности терапии разными стартовыми дозами преднизолона.

Использовался сплошной способ формирования выборки. Изучалась одна популяция: пациенты, проживающие в Москве и Московской области, без

нарушения функции щитовидной железы, с наличием или отсутствием структурных изменений, впервые получившие терапию амиодароном.

Критериями включения являлись: возраст 18–85 лет, эутиреоз до назначения амиодарона, минимальный период наблюдения на фоне приема амиодарона – 12 месяцев, при замене антиаритмического препарата раньше этого времени (минимальный срок приема амиодарона 1 месяц) – дальнейший мониторинг функционального состояния щитовидной железы в течение 12 месяцев, отсутствие в анамнезе нарушений функции щитовидной железы, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: терапия амиодароном в анамнезе, ангиография с использованием йодсодержащего контрастного вещества в течение последних 6 месяцев, прием препаратов лития, интерферона, интерлейкина-2, моноклональных антител, ингибиторов протеинкиназ, выраженная почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства, беременность, период лактации.

Вторая часть диссертационной работы представлена тремя последовательными исследованиями, направленными на оценку эффективности различных вариантов терапии глюкокортикоидами у пациентов с АМИТ2, выявление предикторов отсроченного ответа.

1. В ретроспективном когортном исследовании, включившем 38 пациентов, оценена эффективность терапии АМИТ2 таблетированными ГК в виде монотерапии и в комбинации с тиреостатическими препаратами. Информация по пациентам была получена из историй болезней и амбулаторных карт. В зависимости от варианта медикаментозной терапии сформированы 3 группы пациентов: без терапии (n=19), получавшие ГК (n=11) и комбинацию ГК и тиреостатических препаратов (n=8). Срок наблюдения составил 6–18 месяцев, включая период лечения. Прием ГК в стартовой дозе, эквивалентной преднизолону, 30 [30; 40] мг/сут продолжался до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов, в дальнейшем осуществлялось снижение дозы на 5 мг каждые 7–10 дней до полной отмены. Тиамазол назначался в дозе 30 [30; 40] мг/сут. У 7/8 человек прием тиамазола предшествовал назначению ГК.

2. В рамках проспективного интервенционного рандомизированного открытого контролируемого исследования, включившего 44 пациента, проведено сравнение эффективности терапии АмИТ2 двумя стартовыми дозами преднизолона. С помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел сформированы 2 группы по 22 человека, получивших лечение преднизолоном в разных стартовых дозах: 30 мг/сут (активный контроль) и 60 мг/сут (основная группа). После достижения эутиреоза оценку функционального состояния щитовидной железы (определение уровней ТТГ, свТ4 и свТ3) осуществляли при снижении дозы преднизолона дважды (через 1 и 2 месяца), после отмены преднизолона – через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Период наблюдения составил 15–24 месяца.

3. В сочетанном когортном исследовании осуществлен поиск предикторов тяжелого и длительного течения АмИТ2, отсроченного ответа на терапию ГК. В исследование включены 63 пациента с АмИТ2 (19 пациентов ретроспективного когортного исследования и 44 пациента открытого проспективного рандомизированного исследования), получивших терапию ГК. Срок наблюдения пациентов составил 1–5 лет.

Критериями включения являлись: возраст 18–85 лет, манифестный тиреотоксикоз, отсутствие гиперваскуляризации при доплерографии, сниженный захват $^{99m}\text{TcO}_4$ по данным сцинтиграфии щитовидной железы, низкий уровень АТ-рТТГ, прием амиодарона не менее 1 месяца или его отмена не более чем за 12 месяцев до развития АмИТ2, подписанное информированное согласие на участие в исследовании у пациентов открытого проспективного рандомизированного исследования.

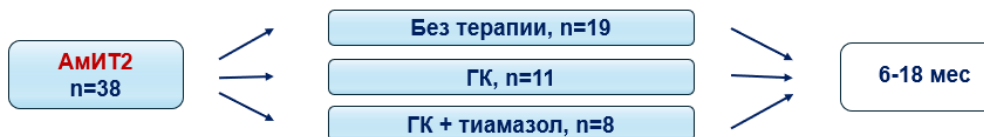
Критерии невключения: прием ГК, ангиография с использованием йодсодержащего, контрастного вещества в течение последних 6 месяцев, прием препаратов лития, интерферона, интерлейкина-2, моноклональных антител, ингибиторов протеинкиназ, беременность и период лактации, выраженная почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

I. Оценка предикторов развития АМИТ2 (динамическое наблюдение пациентов, впервые получивших терапию амиодароном). Проспективное когортное исследование



II. Оценка эффективности терапии АМИТ2:

1. Ретроспективное когортное исследование



2. Проспективное интервенционное рандомизированное открытое контролируемое исследование



3. Сочетанное когортное исследование

(ретроспективная когорта n=19, проспективная когорта n=44)



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Клиническое обследование

Все участники оценивались на соответствие критериям включения и невключения. План первичного обследования включал сбор жалоб, анамнеза, антропометрических данных, физикальное обследование. В рамках сбора анамнеза уточнялись вид и тяжесть сердечно-сосудистой патологии, наличие сопутствующих хронических заболеваний, онкологического анамнеза, отсутствие/наличие курения, регистрация суточной дозы амиодарона и длительности его приема, прием других лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

Йодный статус пациентов был определен по данным Глобальной сети по йоду (Iodine Global Network) и литературных источников [111–113], медианная концентрация йода в моче не определялась.

Оценка антропометрических показателей: измерение роста в сантиметрах проводилось с использованием стандартного ростомера; измерение массы тела (в килограммах) – с использованием электронных весов Seca 813. Индекс массы тела рассчитывался по следующей формуле: $ИМТ (кг/м^2) = (масса\ тела, кг) / (рост, м^2)$.

Для вычисления площади поверхности тела использовалась формула Мостеллера:
$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\text{рост (см)} \times \text{вес (кг)} / 3600} \text{ [114].}$$

Индивидуальный 10-летний риск низкотравматичного перелома оценивался с использованием алгоритма FRAX (англ. fracture risk assessment tool – инструмент оценки риска перелома).

2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

У всех пациентов для оценки лабораторных показателей проводился забор крови из локтевой вены натощак.

Тиреотропный гормон (ТТГ) определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Immulite (США), референс 0,4–4,0 мкМЕ/мл.

Свободный тироксин (свТ4) – иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Immulite (США), референс 11,5–23,2 пмоль/л.

Свободный трийодтиронин (свТ3) – иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Bayer-ACS:180 (Германия), (референс 3,5–6,5 пмоль/л).

Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) определялись иммуноферментным методом с помощью набора «Хема-Медика» (Россия), референс 0–60 МЕ/мл.

Антитела к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) – радиорецепторным методом с помощью набора «CIS Bio International» (Франция), референс 0–1 МЕ/л.

Дополнительно оценивалось состояние углеводного обмена.

Глюкоза плазмы натощак определялась глюкозофосфатным методом с помощью анализатора «Synchron Clinical System CX9» (Beckman, США), (референс: 4,0–6,0 ммоль/л).

Гликированный гемоглобин – с использованием жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторе «D-10» (Bio-Rad, США), (референс: $\leq 6,0$ ммоль/л).

Эутиреоидная гипертироксинемия регистрировалась при повышенном уровне свТ4, в сочетании с низкореференсным/пониженным значением свТ3 и референсным уровнем ТТГ.

Транзиторный гипотиреоз устанавливался при временном (не более 6 месяцев) повышении уровня ТТГ $>4,0$ мкМЕ/мл с последующим возвращением в референсный диапазон.

Субклинический гипотиреоз – при значениях ТТГ $>4,0 < 10,0$ мкМЕ/мл и референсном уровне свободных фракций тиреоидных гормонов.

Манифестный гипотиреоз – при значениях ТТГ $>10,0$ мкМЕ/мл, свТ4 $< 11,5$ пмоль/л сохраняющихся более 6 месяцев.

Манифестный АмИТ регистрировался при снижении уровня ТТГ $< 0,4$ мкМЕ/мл, превышении значений свТ4 $> 23,2$ пмоль/л, референсном или свТ3 $> 6,5$ пмоль/л в сыворотке крови.

Субклинический АмИТ – при снижении уровня ТТГ $< 0,4$ мкМЕ/мл и референсных значениях свТ4 и свТ3.

Эффективность терапии ГК оценивалась по времени достижения эутиреоза, длительности тиреотоксикоза, частоте повторных волн деструкции и рецидивов.

Повторная волна деструкции регистрировалась при повышении уровня тиреоидных гормонов после предшествующей лабораторно подтвержденной тенденции к их снижению на фоне неизменного приема стартовой дозы преднизолона.

Рецидивом АмИТ2 считалось превышение референсного уровня тиреоидных гормонов на фоне снижения дозы преднизолона или после его отмены.

Ремиссия АмИТ2 подразумевала достижение эутиреоза – нормализации сывороточных уровней свТ4, свТ3 с последующим восстановлением референсного значения ТТГ $> 0,4$ мкМЕ/мл.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ) с доплерографией выполнялось на аппарате Voluson 730 Pro (General Electric, США). Увеличенным считался объем > 18 мл у женщин и > 25 мл у мужчин. Скорректированный объем щитовидной железы представлял собой соотношение

объема щитовидной железы, полученного по данным УЗИ к площади поверхности тела (референс 3,5–13 мл/м² [26]).

Тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований выполнялась иглой для внутримышечных инъекций 21G под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием в патоморфологическом отделении: окрашиванием мазков по методу Май-Грюнвальда – Гимзы и микроскопическим исследованием на аппарате Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Германия).

Сцинтиграфия щитовидной железы с технецием-99м-пертехнетатом (^{99m}TcO₄) производилась с помощью вращающейся гамма-камеры GE 400T (General Electric, Бостон, Массачусетс, США).

Денситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости проводили при необходимости с помощью рентгеновского костного денситометра LUNAR iDXA (GE HealthCare, Россия).

2.4 Методы статистического анализа данных

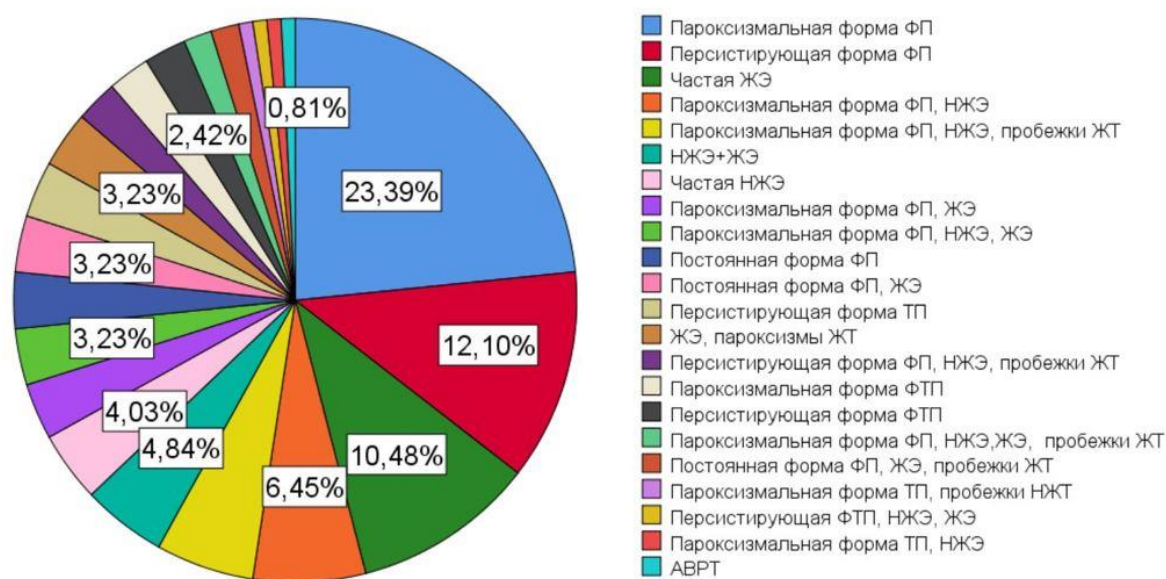
Проверка количественных данных на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50), Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50) и по величине асимметрии и эксцесса. Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]), для категориальных – в процентах. Определение значимости различий между группами для количественных данных проводилось с использованием критерия Краскела – Уоллиса с последующим post-hoc анализом (поправка Бонферрони), апостериорные парные сравнения – с помощью критерия Манна – Уитни. Изменения количественных показателей в связанных выборках оценивались с помощью критерия Уилкоксона и Фридмана с последующим post-hoc анализом (поправка на множественность сравнений). Анализ номинальных данных производился с использованием χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Для оценки связи переменных использовался коэффициент ранговой корреляции

Спирмена. Для оценки влияния факторов на выживаемость (время достижения эутиреоза, длительность тиреотоксикоза) применялся метод Каплана – Мейера с использованием логрангового критерия Мантела – Кокса. Построение прогностических моделей производилось методом парной и множественной линейной регрессии, бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) и регрессии Кокса. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Статистический анализ данных осуществлен при помощи пакета статистических программ SPSS v. 26 (SPSS, Chicago, IL, USA).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Распространенность, сроки и предикторы развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа

В исследовании приняли участие 124 пациента: 69 (55,6%) мужчин и 55 (44,4%) женщин в возрасте от 23 до 85 лет, госпитализированных по поводу нарушений ритма сердца. В 46% (57/124) случаев регистрировалась фибрилляция предсердий (Рисунок 2), у трети пациентов (43% (53/124)) отмечалась декомпенсация хронической сердечной недостаточности, 21% (26/124) – сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), 19,4% (24/124) – легочная гипертензия.



АВРТ – атриовентрикулярная реципрокная тахикардия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ФТП – фибрилляция и трепетание предсердий

Рисунок 2 – Виды нарушений ритма сердца у пациентов проспективного когортного исследования, впервые получивших терапию амиодароном

Гендерных различий по возрасту, ИМТ, скорости клубочковой фильтрации, суточной и кумулятивной дозе амиодарона, длительности приема, имеющейся сердечно-сосудистой патологии выявлено не было. Исходная структурная

патология щитовидной железы регистрировалась в 27,6% (8/29) случаев: в 13,8% (4/29) – узловой коллоидный зоб, в 3,4% (1/29) – многоузловой коллоидный зоб, в 10,3% (3/29) – диффузный зоб. При цветовом доплеровском картировании отсутствовала гипervasкуляризация паренхимы, интранодулярный кровоток; у 3 пациентов отмечался перинодулярный кровоток. Большая частота узлового/многоузлового коллоидного зоба встречалась у женщин ($p=0,002$), однако различия по частоте амиодарон-индуцированной дисфункции по сравнению с мужчинами отсутствовали.

По приему амиодарона и соответствующему периоду наблюдения пациенты были распределены на 5 групп: группа 1 – длительность приема менее 12 месяцев с заменой на другой антиаритмический препарат и дальнейшим наблюдением в течение 12 месяцев; группа 2 – прием и наблюдение в течение 12 месяцев; группа 3 – прием и наблюдение в течение 18 месяцев; группа 4 – прием и наблюдение в течение 24 месяцев; группа 5 – прием и наблюдение более 24 месяцев. Различия между группами отмечались по виду и частоте нарушений сердечного ритма ($p=0,041$): преобладание комбинированных нарушений в группе 2 по сравнению с группой 4 ($p=0,044$); частоте миокардита ($p=0,028$): меньшее число случаев в группе 4 по сравнению с группами 1 и 5 ($p_{1-4}=0,048$, $p_{4-5}=0,037$); длительности приема амиодарона ($p<0,001$): меньшая в группах 1 и 2 по сравнению с группами 3–5 ($p_{1-3,4,5}<0,001$, $p_{2-3}=0,017$, $p_{2-4,5}<0,001$), в группе 3 по сравнению с группой 5 ($p=0,001$); кумулятивной дозе ($p<0,001$): меньшая в группах 1 и 2 по сравнению с группами 3–5 ($p_{1-3,4,5}<0,001$, $p_{2-3}=0,035$, $p_{2-4,5}<0,001$), в группе 3 по сравнению с группой 5 ($p=0,048$); времени развития АмИТ2 от начала приема амиодарона ($p<0,001$): меньшее в группе 2 и 3 по сравнению с группой 5 ($p_{2-5}<0,001$, $p_{3-5}=0,001$); а также по частоте развития АмИТ2 ($p<0,001$): меньшая в группе 2 по сравнению с группой 3 и 5 ($p_{2-3}=0,020$, $p_{2-5}<0,001$), в группе 4 по сравнению с группой 5 ($p=0,004$). Характеристика пациентов по группам представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов проспективного когортного исследования, впервые получивших терапию амиодароном

Параметр	Группы наблюдения						P1-5
	Все	замена Ам (1)	12 мес (2)	18 мес (3)	24 мес (4)	более 24 мес (5)	
Число пациентов, n (%)	124	11 (8,9)	47 (37,9)	16 (12,9)	37 (29,8)	13 (10,5)	
Пол, n (%):							
мужчины	69 (55,6)	6 (54,5)	29 (61,7)	7 (43,7)	20 (54,1)	7 (53,8)	0,794
женщины	55 (44,4)	5 (45,5)	18 (38,3)	9 (56,3)	17 (45,9)	6 (46,2)	
Возраст, лет	62,0 [55,5; 71,0]	54,0 [44,5; 67,5]	61,0 [57,0; 70,0]	63,5 [58,0; 72,5]	69,8 [60,6; 80,9]	60,0 [56,0; 67,0]	0,389
Курение, n (%)	33 (26,6)	6 (54,5)	15 (31,9)	3 (18,8)	8 (21,6)	1 (7,7)	0,094
Заболевание легких (ХНЗЛ), n (%)	18 (14,5)		9 (20,0)	3 (18,8)	4 (10,8)	2 (15,4)	0,536
ИМТ, кг/м ²	28,4 [25,2; 31,4]	26,5 [25,5; 29,3]	30,1 [26,3; 34,1]	28,3 [23,4; 32,0]	28,5 [25,7; 30,7]	26,6 [24,2; 29,7]	0,209
СД2, n (%)	25 (20,2)	2 (18,2)	11(23,4)	4 (25)	5 (13,5)	3 (23,1)	0,800
Повышение трансаминаз, n (%)	23 (18,5)	1 (9,1)	8 (17,0)	4 (25)	8 (21,6)	2 (15,4)	0,830
СКФСД-ЕР1, мл/мин/1,73 м ²	69,6 [59,6; 82,1]	76,6 [68,3; 97,3]	65,8 [58,0; 81,9]	73,7 [58,5; 88,1]	68,8 [58,7; 80,5]	71,8 [62,7; 77,2]	0,555
НРС, n (%):							
предсердные	75 (60,5)	6 (54,5)	24 (51,1)	9 (56,3)	29 (78,4)	7 (53,8)	0,039
желудочковые	16 (12,9)	4 (36,4)	5 (10,6)	2 (12,5)	4 (10,8)	1 (7,7)	
комбинированные	33 (26,6)	1 (9,1)	18 (38,3)	5 (31,3)	4 (10,8)	5 (38,5)	
ХСН, NYHA, n (%):							
II ФК	47 (37,9)	5 (45,5)	18 (38,3)	7 (43,8)	12 (32,4)	5 (38,5)	0,227
III ФК	6 (4,8)	2 (18,2)	3 (6,4)	1 (6,3)			
ФВЛЖ, %	57,0 [51,0; 61,0]	53,0 [33,0; 59,5]	58,0 [50,0; 61,0]	54,5 [50,0; 56,0]	59,0 [54,0; 63,0]	59,0 [54,0; 62,0]	0,055
ХСНФВЛЖ, n (%):							
с промежуточной	14 (11,3)		7 (14,9)	2 (12,5)	3 (8,1)	2 (15,4)	0,388
с низкой	12 (9,7)	4 (36,4)	5 (10,6)	1 (6,3)	2 (5,4)		
СДЛА, мм рт. ст.	26,0 [24,0; 30,0]	28,0 [25,0; 34,5]	28,0 [24,0; 30,0]	26,5 [24,5; 35,5]	25,0 [22,0; 28,0]	25,0 [23,0; 27,0]	0,187
Порок сердца, n (%)	21 (16,9)	2 (18,2)	7 (14,9)	1 (6,3)	7 (18,9)	4 (30,8)	0,515
Миокардит, n (%)	14 (11,3)	3 (27,3)	4 (8,5)	2 (12,5)	1 (2,7)	4 (30,8)	0,028

Продолжение Таблицы 2

Кардиомиопатия, n (%)	10 (8,1)	1 (9,1)	5 (10,6)	–	3 (8,1)	1 (7,7)	0,765
ТТГ _{исходно} , мКМЕ/мл	2,2 [1,8; 3,0]	2,1 [1,7; 2,3]	2,3 [1,6; 3,5]	1,9 [1,8; 3,0]	2,3 [1,9; 2,6]	2,8 [1,9; 3,0]	0,728
свТ4 _{исходно} , пмоль/л	16,6 [14,9; 18,7]	16,4 [15,0; 17,5]	16,6 [15,1; 18,6]	16,6 [14,4; 18,8]	16,4 [14,5; 18,6]	17,8 [15,1; 19,6]	0,795
свТ3 _{исходно} , пмоль/л	4,7 [4,3; 5,2]	4,8 [4,4; 5,1]	4,7 [4,3; 5,2]	4,4 [4,3; 5,2]	4,8 [4,4; 5,1]	4,8 [4,5; 5,0]	0,816
АТ-ТПО, МЕ/мл	14,0 [11,0; 20,5]	11,0 [9,0; 13,5]	16,0 [13,0; 21,5]	12,0 [10,0; 20,0]	14,0 [11,0; 23,5]	14,0 [11,0; 17,0]	0,057
Исходная патология ЩЖ, n (%):							
нет	94 (75,8)	9 (81,8)	36 (76,6)	14 (87,5)	25 (67,6)	10 (76,9)	
узловой зоб	10 (8,1)		5 (10,6)	1 (6,3)	3 (8,1)	1 (7,7)	
многоузловой зоб	15 (12,1)	2 (18,2)	4 (8,5)	1 (6,3)	7 (18,9)	1 (7,7)	0,903
диффузный зоб	5 (4,0)		2 (4,3)		2 (5,4)	1 (7,7)	
Объем ЩЖ _{исходно} , мл	15,4 [11,0; 19,2]	15,0 [10,1; 17,2]	15,8 [13,0; 19,9]	14,9 [12,0; 21,0]	15,9 [11,3; 18,8]	12,0 [9,9; 15,7]	0,317
Длительность приема Ам, недели	73,5 [52,0; 104,0]	21,0 [13,0; 26,0]	52,0 [52,0; 52,0]	78,0 [73,5; 78,0]	104,0 [104,0; 104,0]	153,0 [116,0; 156,0]	<0,001
Суточная доза Ам, мг	200 [200; 300]	200 [200; 300]	200 [200; 300]	250 [200; 350]	200 [200; 200]	200 [200; 200]	0,099
Кумулятивная доза Ам, г	135,8 [73,0; 145,6]	36,4 [23,8; 36,4]	73,0 [72,8; 109,4]	118,7 [109,2; 163,8]	145,6 [145,6; 145,6]	203,8 [162,4; 218,4]	<0,001
Время развития АмИТ2 от начала приема Ам, недели	92,0 [69,0; 116,0]	86,0 [79,5; 89,0]	43,0 [33,0; 48,0]	69,0 [65,0; 78,0]	98,0 [92,5; 101,0]	156,0 [128,0; 205,0]	<0,001
свТ4 _{макс} АмИТ2, пмоль/л	30,9 [25,6; 40,5]	27,8 [25,5; 31,2]	34,2 [26,7; 38,3]	27,6 [23,0; 56,9]	41,8 [31,3; 51,1]	31,2 [26,3; 42,3]	0,789
свТ3 _{макс} АмИТ2, пмоль/л	7,2 [6,5; 8,9]	6,6 [6,6; 7,1]	7,1 [6,1; 8,1]	6,9 [6,4; 12,4]	9,1 [7,3; 10,7]	7,9 [6,7; 10,3]	0,617
свТ4 _{макс} /свТ3 _{макс}	4,0 [3,6; 4,4]	4,2 [3,9; 4,4]	4,8 [4,3; 5,1]	3,8 [3,6; 4,5]	4,1 [3,8; 4,8]	3,9 [3,8; 4,1]	0,260
АТ-рТТГ _{АмИТ2} , МЕ/л	0,6 [0,4; 0,6]	0,4 [0,4; 0,5]	0,4 [0,3; 0,4]	0,6 [0,5; 0,6]	0,4 [0,4; 0,7]	0,6 [0,4; 0,6]	0,411
Объем ЩЖ _{АмИТ2} , мл	17,0 [12,9; 22,9]	9,7 [9,4; 13,9]	21,8 [15,5; 29,9]	15,5 [12,7; 22,8]	19,3 [17,9; 23,5]	13,8 [13,0; 21,3]	0,249
ИЗ _{99mTcO4} , %	0,4 [0,4; 0,6]	0,6 [0,5; 0,7]	0,5 [0,3; 0,6]	0,6 [0,4; 0,6]	0,2 [0,2; 0,4]	0,4 [0,1; 0,6]	0,208
Эутиреоз, n (%)	75 (60,5)	7 (63,6)	32 (68,1)	8 (50,0)	24 (64,9)	4 (30,8)	0,142
Эутиреоидная гипертироксинемия, n (%)	8 (6,5)	–	3 (6,4)	–	3 (8,1)	2 (15,4)	0,490

Продолжение Таблицы 2

Транзиторный гипотиреоз, n (%)	27 (21,8)	4 (36,4)	11 (23,4)	3 (18,8)	8 (21,6)	2 (15,4)	0,385
АМИГ _{субклинич} , n (%)	18 (14,5)	1 (9,1)	4 (8,5)	3 (18,8)	8 (21,6)	2 (15,4)	0,399
АМИГ _{манифест} , n (%)	6 (4,8)	–	5 (10,6)	–	1 (2,7)	–	0,425
АМИТ1, n (%)	2 (1,6)	1 (9,1)	1 (2,1)	–	–	–	0,287
АМИТ2 _{субклинич} , n (%)	7 (5,6)	1 (9,1)	1 (2,1)	2 (12,5)	1 (2,7)	2 (15,4)	0,930
АМИТ2 _{манифест} , n (%)	22 (17,7)	2 (18,2)	3 (6,4)	4 (25,0)	6 (16,2)	7 (53,8)	0,938
АМИТ2, n (%)	29 (23,4)	3 (27,3)	4 (8,5)	6 (37,5)	7 (18,9)	9 (69,2)	<0,001

Примечание: NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; Ам – амиодарон; АМИГ_{манифест} – манифестный амиодарон-индуцированный гипотиреоз; АМИГ_{субклинич} – субклинический амиодарон-индуцированный гипотиреоз; АМИТ1 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа; АМИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; АМИТ2_{манифест} – манифестный амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; АМИГ_{субклинич} – субклинический амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона; АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; ИЗ_{99mTcO4} – индекс захвата технеция-99m-пертехнетата; ИМТ – индекс массы тела; НРС – нарушение ритма сердца; объем ЩЖ_{исходно} – объем щитовидной железы при назначении амиодарона; свТ_{3исходно} – уровень свободного трийодтиронина при назначении амиодарона; свТ_{3максАМИТ2} – максимальное регистрируемое значение свободного трийодтиронина при тиреотоксикозе; свТ_{4исходно} – уровень свободного тироксина при назначении амиодарона; свТ_{4максАМИТ2} – максимальное регистрируемое значение свободного тироксина при тиреотоксикозе; свТ_{4макс}/свТ_{3макс} – соотношение максимальных значений свободного тироксина к свободному трийодтиронину; СД2 – сахарный диабет 2 типа; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СКФСкД-ЕР1 – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕР1 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек); ТТГ_{исходно} – уровень тиреотропного гормона при назначении амиодарона; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСНФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность в зависимости от фракции выброса левого желудочка; ЩЖ – щитовидная железа.

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и интерквартильного диапазона (Ме [Q1; Q3]).

Наименьшая длительность приема амиодарона была в группе 1, медиана составила 21,0 [13,0; 26,0] недели, время возникновения АМИТ2 от отмены препарата – 47,0 [42,5; 49,5] недели. Зависимость риска развития АМИТ2 от времени отмены амиодарона была статистически незначимой (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,062): медиана срока возникновения АМИТ2 в 1 группе составила $86,0 \pm 9,5$ недели (95% ДИ: 67,4–104,6), среднее время – $86,3 \pm 3,7$ недели (95% ДИ: 79,1–93,6), у продолжавших прием амиодарона медиана составила $144 \pm 21,8$ недели (95% ДИ: 101,2–186,7), среднее время – $152,9 \pm 13,1$ недели (95% ДИ: 127,3–178,5) (Рисунок 3). Медиана срока в общей когорте составила $144 \pm 21,7$ недели (95% ДИ: 101,4–186,6), среднее время – $150,2 \pm 12,6$ недели (95% ДИ: 125,5–175,0) (Рисунок 4).

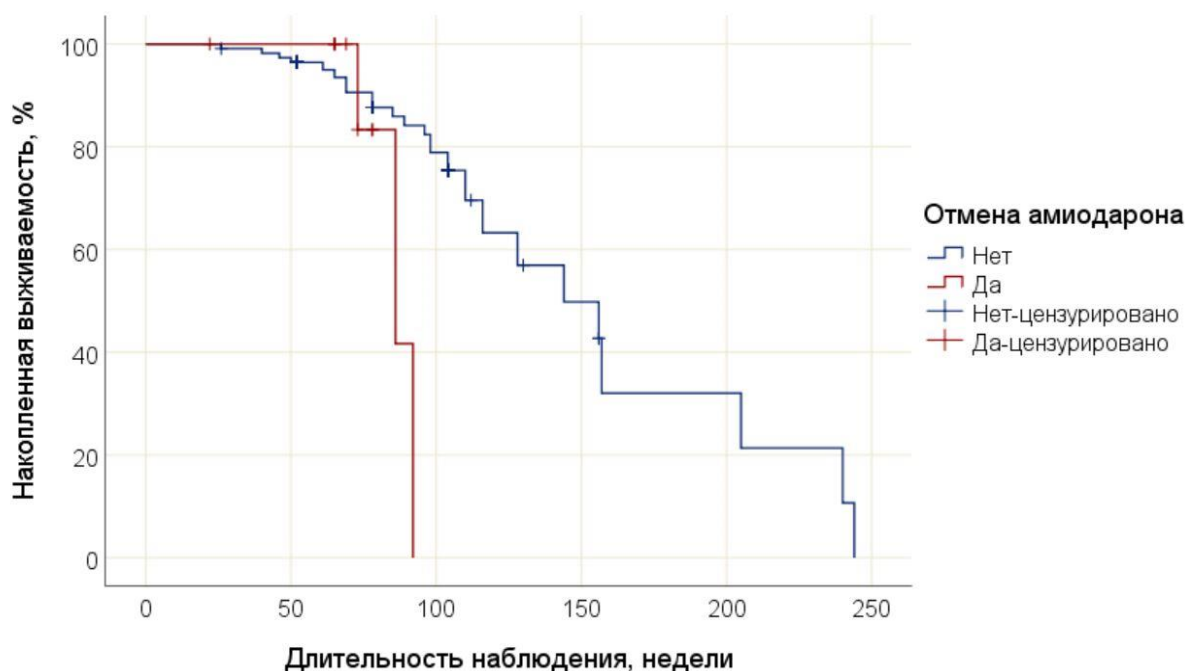


Рисунок 3 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая время возникновения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа при отмене амиодарона у пациентов проспективного когортного исследования

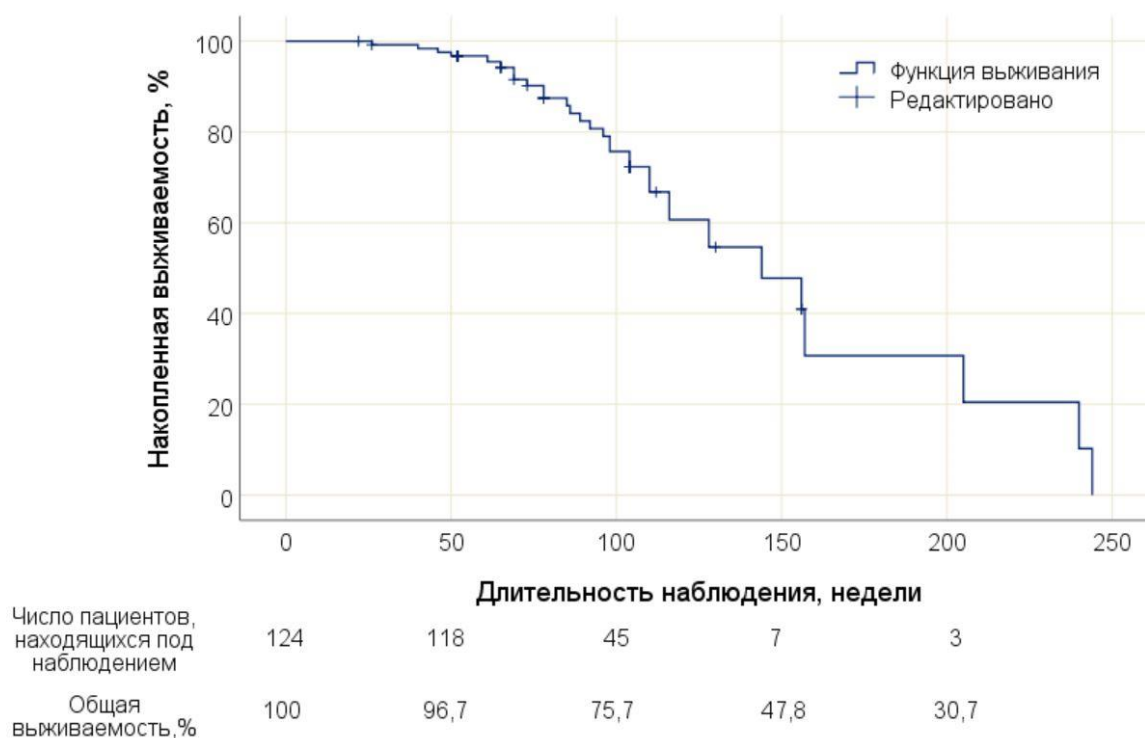


Рисунок 4 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая время возникновения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа у пациентов проспективного когортного исследования

Динамика уровней ТТГ, свободных фракций тиреоидных гормонов и АТ-ТПО на фоне приема амиодарона представлена в Таблице 3. Исходный низкорезервентный уровень ТТГ (<1 мкМЕ/мл) отмечался в 4,0% (5/124) случаев, не влиял на развитие АмИТ2 ($p=0,333$). 87,1% (108/124) пациентов принимали амиодарон в течение 12 месяцев, 36,3% (46/124) – в течение 24 месяцев. Статистически значимое увеличение уровней ТТГ, свТ4 и снижение свТ3 по сравнению с исходными значениями в этих периодах наблюдения регистрировалось во всех временных точках мониторинга ($p<0,001$). Значимого изменения объема щитовидной железы на фоне приема амиодарона не отмечалось ($p_{0-12мес}=0,378$; $p_{0-12-24мес}=0,218$).

Таблица 3 – Динамика уровней ТТГ, свободных фракций тиреоидных гормонов и АТ-ТПО на фоне приема амиодарона у пациентов проспективного когортного исследования

Параметр	Периоды наблюдения										
	Исходно (n=124)	1 мес (n=124)	2 мес (n=123)	3 мес (n=123)	6 мес (n=117)	9 мес (n=111)	12 мес (n=108)	15 мес (n=66)	18 мес (n=62)	21 мес (n=49)	24 мес (n=46)
ТТГ, мкМЕ/мл	2,2 [1,8; 3,0] 0,5–3,9	3,1 [2,2; 4,0] 0,4–20,0	3,2 [2,3; 4,1] 0,5–24,1	3,0 [2,4; 4,3] 0,6–39,3	3,0 [2,2; 4,0] 0,03–43,3	3,1 [2,4; 3,8] 0,05–10,1	3,1 [2,3; 3,9] 0,01–9,5	3,0 [2,2; 4,0] 0,01–9,3	3,1 [2,0; 3,9] 0,01–8,7	3,1 [2,2; 3,6] 0,01–7,6	3,1 [2,0; 3,6] 0,02–8,1
свТ4, пмоль/л	16,5 [14,9; 18,6] 11,4–22,9	18,5 [16,4; 20,2] 9,7–27,2	18,6 [17,0; 19,7] 9,4–25,3	18,8 [17,6; 20,0] 5,0–27,0	19,0 [17,2; 20,2] 5,8–37,3	18,8 [17,8; 19,7] 10,7–29,0	18,8 [17,6; 19,8] 8,32–38,6	19,2 [18,2; 19,8] 12,6–62,8	19,2 [17,8; 19,9] 12,3–34,63	18,6 [18,1; 19,6] 13,2–100,0	18,6 [17,9; 19,6] 13,0–21,0
свТ3, пмоль/л	5,1 [4,6; 5,4] 3,6–6,0	4,7 [4,2; 4,9] 3,5–5,4	4,4 [4,1; 4,7] 3,4–5,6	4,4 [4,1; 4,8] 3,4–5,6	4,4 [4,1; 4,7] 3,3–7,9	4,4 [4,2; 4,8] 3,4–6,7	4,3 [4,1; 4,8] 3,5–8,3	4,5 [4,2; 4,9] 3,5–12,4	4,5 [4,2; 4,9] 3,7–7,6	4,4 [4,2; 4,8] 3,4–27,8	4,5 [4,3; 4,7] 3,5–5,4
АТ-ТПО, МЕ/мл	14,0 [11,0; 20,5] 4,0–662,0	15,0 [12,0; 24,0] 6,0–820,0	16,0 [13,0; 21,5] 4,0–1077,0	15,0 [13,0; 22,0] 6,0–580,0	16,0 [13,0; 23,0] 6,0–616,0	16,5 [14,0; 20,5] 8,0–1000,0	16,0 [14,0; 21,0] 8,0–814,0	16,5 [13,0; 24,0] 5,0–736,0	17,0 [13,5; 24,0] 10,0–627,0	16,5 [13,5; 23,5] 11,0–753,0	18,0 [14,0; 23,0] 10,0–658,0
Примечание: значения представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона (Ме [Q1; Q3]), минимума–максимума.											

Частота развития АМИТ2 в течение первого года наблюдения составила 3,2% (4/124), второго – 12,9% (16/24), третьего – 4,0% (5/124). Длительность приема амиодарона при возникновении АМИТ2 варьировала от 26 до 244 недель (89,0 [61,0;110]). Кумулятивная доза статистически значимо была меньшей у пациентов с ХСН II–III ФК (11/29) по сравнению с пациентами без ХСН ($p=0,021$), диапазон variability составил 36,4–512,4 г (137,2 [109,2; 168,0]). Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальным значениям свободных фракций тиреоидных гормонов. У 69,0% (20/29) пациентов отмечалось легкое течение АМИТ2 (свТ4 <40; свТ3<10 пмоль/л), 24,1% (7/29) – умеренное (свТ4 40–80; свТ3 10–20 пмоль/л), 6,9% (2/29) – тяжёлое (свТ4>80; свТ3>20 пмоль/л). Медиана максимальных значений свТ4 составила 31,2 [25,3; 42,3], минимум 19,7, максимум 124,7 пмоль/л; свТ3 – 7,3 [6,5; 10,1], минимум 5,3, максимум 30,8 пмоль/л.

При оценке факторов риска развития АМИТ2 (параметры, указанные в Таблице 2) статистически значимыми являлись: возраст начала терапии амиодароном (ОШ=0,945, 95% ДИ: 0,913–0,979; $R^2=0,129$; $p=0,001$), ИМТ (ОШ=0,869, 95% ДИ: 0,785–0,963; $R^2=0,098$; $p=0,004$), длительность приема препарата (ОШ=1,015, 95% ДИ: 1,003–1,026; $R^2=0,102$; $p=0,003$), время от начала терапии (ОШ=1,020, 95% ДИ: 1,007–1,033; $R^2=0,138$; $p<0,001$), наличие миокардита (ОШ=8,1, 95% ДИ: 2,450–26,780; $R^2=0,143$; $p<0,001$).

Согласно полученной многофакторной модели бинарной логистической регрессии ($R^2=0,358$, $p<0,001$) увеличение возраста на 1 год уменьшает шансы развития АМИТ2 в 1,07 раз, увеличение ИМТ на 1 кг/м² уменьшает шансы возникновения АМИТ2 в 1,16 раз, увеличение времени от начала терапии амиодароном увеличивает шансы развития АМИТ2 в 1,02 раза. Статистическая значимость длительности приема препарата ($p=0,994$) и миокардита ($p=0,428$) как факторов риска развития АМИТ2 не подтвердилась. Характеристика предикторов представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Предикторы развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа у пациентов проспективного когортного исследования

Параметр	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Возраст, лет	0,931	0,895–0,968	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	0,859	0,762–0,967	0,012
Время от начала терапии амиодароном, недели	1,023	1,008–1,038	0,003

Примечание: результаты бинарной логистической регрессии, метод исключения по Вальду.

Диагностическая значимость прогностической модели оценена с помощью метода ROC-кривых: площадь под ROC-кривой составила $0,818 \pm 0,049$ с 95% ДИ: $0,722–0,913$, пороговое значение функции в точке cut-off составило 0,195. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу развития АМИТ2, чувствительность 79,3%, специфичность 70,5% (Рисунок 5).

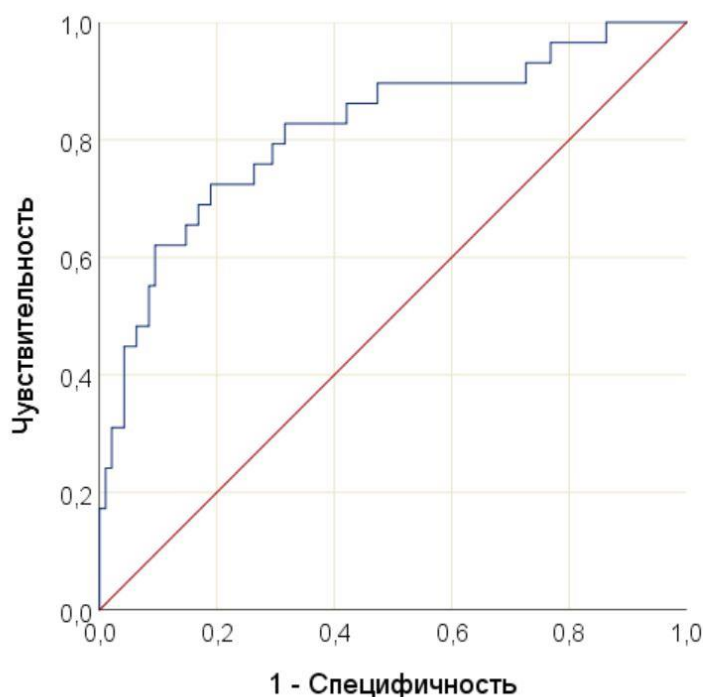


Рисунок 5 – ROC-кривая вероятности развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа у пациентов проспективного когортного исследования в зависимости от возраста, индекса массы тела, времени от начала терапии амиодароном

Определено пороговое значение для возраста: при ≤ 60 лет прогнозировался высокий риск развития АмИТ2 (AUC $0,715 \pm 0,055$ с 95% ДИ: $0,607-0,822$; $p < 0,001$; чувствительность 69%, специфичность 64,2%). Оптимальным разделяющим значением для ИМТ стал $\leq 26,6$ кг/м² (AUC $0,681 \pm 0,058$ с 95% ДИ: $0,568-0,793$; $p = 0,003$; чувствительность 69%, специфичность 69,5%). Для времени возникновения АмИТ2 от начала терапии амиодароном определено $\geq 75,5$ недель (AUC $0,643 \pm 0,063$ с 95% ДИ: $0,519-0,767$; $p = 0,020$; чувствительность 69%, специфичность 51,6%).

Оценка комплексного влияния факторов на риск развития АмИТ2 произведена с помощью регрессии Кокса. Получена статистически значимая модель пропорциональных рисков ($p = 0,009$), согласно которой возраст ≤ 60 лет сопровождается ростом риска возникновения АмИТ2 в 2,4 раза (ОШ=2,352, 95% ДИ: $1,053-5,253$; $p = 0,037$), ИМТ $\leq 26,6$ кг/м² – в 2,3 раза (ОШ=2,301, 95% ДИ: $1,025-5,165$; $p = 0,043$). Значения базового риска развития АмИТ2 для разных временных периодов наблюдения представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Значения базового риска развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа у пациентов проспективного когортного исследования для разных временных периодов

Временные периоды, недели	Значения базового риска $h_0(t)$
26	0,003
52	0,014
78	0,053
104	0,134
156	0,325
182	0,405
208	0,518
240	0,672

3.2 Эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа

3.2.1 Ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа

Проанализирована медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты) 38 пациентов с АмИТ2: 20 мужчин (52,6%) и 18 женщин (47,4%). До госпитализации в эндокринологический стационар все пациенты наблюдались кардиологом, 9/38 (23,7%) – эндокринологом. В зависимости от варианта терапии были сформированы 3 группы: без терапии (n=19), терапия ГК (n=11), комбинация ГК с тиамазолом (n=8). Характеристика пациентов по группам представлена в Таблице 6.

Отмечалось равномерное распределение пациентов по полу. Средний возраст составил 62,0 [52,8; 66,3] года. В группе ГК ИМТ был достоверно меньшим по сравнению с группой без терапии (p=0,026). Большая часть пациентов 27/38 (71,1%) была компенсирована по имеющейся сердечно-сосудистой патологии и не имела выраженной левожелудочковой недостаточности, медиана ФВЛЖ составила 62,0 [54,0; 66,0] %.

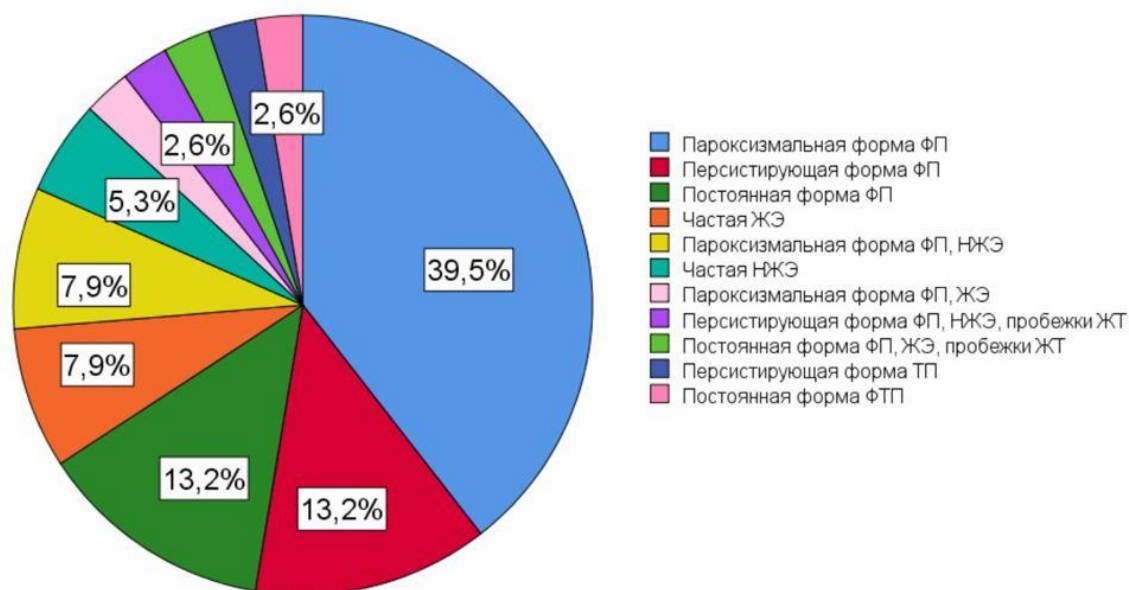
У 10/38 (26,3%) человек в анамнезе осуществлялось немедикаментозное восстановление синусового ритма: электрическая кардиоверсия – 5/38 (13,2%), радиочастотная абляция – 3/38 (7,9%), имплантация искусственного водителя ритма – 2/38 (5,3%). Виды нарушений ритма, послуживших причиной назначения амиодарона представлены на Рисунке 6. У всех пациентов рецидивирование нарушений ритма сердца было перманентным проявлением АмИТ2. Негативных сердечно-сосудистых исходов за период тиреотоксикоза зарегистрировано не было. ФВЛЖ в динамике после разрешения АмИТ2 была известна у 6/38 (15,8%) пациентов (5 человек из группы без терапии и 1 из группы ГК), отмечалось статистически значимое ее увеличение (p=0,041).

Таблица 6 – Характеристика пациентов ретроспективного когортного исследования

Параметр	Без терапии (n=19)	ГК (n=11)	ГК + тиамазол (n=8)	p
Пол, n (%): мужчины женщины	8 (42,1) 11 (57,9)	6 (54,6) 5 (45,4)	6 (75,0) 2 (25,0)	0,331
Возраст, лет	62,0 [55,0; 66,5]	60,0 [55,0; 67,5]	60,0 [46,0; 65,5]	0,548
НРС, n (%): предсердные желудочковые комбинированные	17 (89,4) 1 (5,3) 1 (5,3)	7 (63,6) 2 (18,2) 2 (18,2)	8 (100)	0,320
Стенокардия II, III ФК, n (%)	8 (42,1)	6 (54,5)	5 (62,5)	0,587
ХСН II, III ФК NYHA, n (%)	6 (31,6)	3 (27,3)	3 (37,5)	0,894
ФВЛЖ, %	62,0 [60,0; 67,0]	59,0 [41,5; 64,5]	61,5 [54,0; 66,0]	0,621
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (73,7)	10 (90,9)	5 (62,5)	0,331
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (5,3)	4 (36,4)	1 (12,5)	0,076
Инсульт, n (%)	1 (5,3)	2 (18,2)	1 (12,5)	0,528
Миокардит, n (%)	2 (10,5)			0,348
Порок сердца, n (%)	3 (15,8)	2 (18,2)	1 (12,5)	0,945
ИМТ, кг/м ²	31,0 [27,2; 33,0]	24,8 [24,1; 27,9]	28,3 [24,3; 31,0]	0,044
СД2, n (%)	2 (10,5)		1 (12,5)	0,507
СКФСКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	79,0 [68,5; 87,5]	65,0 [53,5; 79,5]	70,0 [66,0; 89,5]	0,205
Суточная доза Ам, мг	200 [200; 200]	200 [200; 300]	300 [200; 400]	0,194
Длительность приема Ам, недели	67,0 [13,5; 127,0]	64,0 [39,5; 128,0]	118,0 [104,0; 155,0]	0,181
Отмена Ам (до/при АМИТ2)	7 (36,8)/10 (52,6)	2 (18,2)/9 (81,8)	2 (25,0)/6 (75,0)	0,526
Время развития АМИТ2 от начала приема Ам, недели	81,0 [50,0; 146,0]	119,0 [78,0; 144,0]	122,0 [105,0; 155,0]	0,325
Время развития АМИТ2 от отмены Ам, недели	36,0 [30,0; 48,0] (n=7)	88,0 [83,0; 96,0] (n=3)	310,0 [10,0; 52,0] (n=2)	0,041
ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,10; 0,12]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,04]	0,076
свТ4 _{манифест} , пмоль/л	28,3 [25,2; 32,5]	36,2 [33,0; 49,4]	53,1 [46,3; 68,5]	<0,001
свТ3 _{манифест} , пмоль/л	6,6 [6,3; 7,2] (n=10)	6,90 [5,6; 8,2] (n=2)	12,9 [8,2; 17,5] (n=2)	0,132
свТ4 _{манифест} /свТ3 _{манифест}	4,0 [3,0; 5,2]	5,1 [4,9; 5,2]	3,1 [2,6; 3,6]	0,198
свТ4 _{макс} , пмоль/л	32,1 [28,0; 35,4]	38,4 [34,9; 52,6]	68,5 [53,8; 104,2]	<0,001
свТ3 _{макс} , пмоль/л	7,0 [6,3; 7,2] (n=11)	8,2 [7,6; 8,5] (n=3)	34,6 [24,2; 40,4] (n=3)	0,020
свТ4 _{макс} /свТ3 _{макс}	4,0 [3,4; 5,3]	4,7 [4,4; 4,8]	2,9 [2,5; 3,3]	0,110
свТ4 _{ГК} , пмоль/л		38,1 [32,1; 58,4]	73,9 [42,2; 75,6]	0,032
свТ4 _{ГК2нед} , пмоль/л		28,7 [23,7; 37,0]	48,2 [33,3; 58,5]	0,039
свТ4 _{ГК1мес} , пмоль/л		23,4 [19,6; 29,3]	39,3 [22,4; 47,2]	0,099
свТ4 _{↓ГК} , пмоль/л		23,4 [18,6; 24,1]	22,0 [19,5; 23,8]	0,745
АТ-ТПО, МЕ/мл	24,5 [13,5; 89,3]	13,0 [12,0; 23,0]	16,6 [13,3; 19,8]	0,771
АТ-рТТГ, МЕ/Мл	0,5 [0,4; 0,7] n=12	0,7 [0,6; 0,8] n=4	0,7 [0,4; 0,9] n=4	0,355
Объем ЩЖ, мл	17,0 [15,0; 21,7]	16,3 [13,3; 17,0]	20,5 [15,0; 25,3]	0,331

Продолжение Таблицы 6

ИЗ ^{99m} TcO ₄ , %	0,5 [0,3; 0,6]	0,4 [0,1; 0,6]	0,2 [0,1; 0,4]	0,550
ГК _{клинич} АМИТ ₂ , дни		35,0 [26,5; 52,0]	50,5 [32,5; 75,0]	0,265
ГК _{лаб} АМИТ ₂ , дни		12,0 [3,5; 25,0]	20,0 [9,0; 48,0]	0,432
Доза ГК, мг/сут		30,0 [25,0; 30,0]	30,0 [30,0; 40,0]	0,136
Эутиреоз от начала терапии ГК, дни		27,0 [18,0; 34,5]	51,0 [22,5; 69,5]	0,047
АМИТ ₂ _{клинич} , дни	57,0 [40,0; 103,5]	78,0 [46,0; 95,0]	102,5 [90,0; 122,5]	p₂₋₃=0,020
АМИТ ₂ _{лаб} , дни	30,0 [20,0; 57,0]	41,0 [26,0; 62,0]	75,0 [66,5; 107,5]	p₂₋₃=0,016
Клин-лаб, дни	22,0 [14,0; 36,0]	24,0 [15,0; 32,5]	15,0 [14,0; 29,5]	0,881
<p>Примечание: NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; Ам – амиодарон; АМИТ₂ – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; АМИТ₂_{клинич} – длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов; АМИТ₂_{лаб} – длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов; АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона; АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; ГК – глюкокортикоиды; ГК_{клинич}АМИТ₂ – время от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ГК_{лаб}АМИТ₂ – время от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ИЗ^{99m}TcO₄ – индекс захвата технеция-99м-пертехнетата; ИМТ – индекс массы тела; клин-лаб – интервал между появлением клинических симптомов и лабораторным подтверждением тиреотоксикоза; НРС – нарушение ритма сердца; свТ₃ГК – уровень свободного трийодтиронина при назначении глюкокортикоидов; свТ₃ГК_{2нед} – уровень свободного трийодтиронина через 2 недели терапии; свТ₃ГК_{1мес} – уровень свободного трийодтиронина через 1 месяц терапии; свТ₃_{ГК} – уровень свободного трийодтиронина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ₃_{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного трийодтиронина; свТ₃_{манифест} – уровень свободного трийодтиронина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ₄ГК – уровень свободного тироксина при назначении глюкокортикоидов; свТ₄ГК_{2нед} – уровень свободного тироксина через 2 недели терапии; свТ₄ГК_{1мес} – уровень свободного тироксина через 1 месяц терапии; свТ₄_{ГК} – уровень свободного тироксина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ₄_{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного тироксина; свТ₄_{манифест} – уровень свободного тироксина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ₄_{макс}/свТ₃_{макс} – соотношение максимальных значений свободного тироксина к свободному трийодтирону; свТ₄_{манифест}/свТ₃_{манифест} – соотношение значений свободного тироксина к свободному трийодтирону при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; СД₂ – сахарный диабет 2 типа; СКФСКД-ЕР1 – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕР1 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек); ТТГ – тиреотропный гормон; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЩЖ – щитовидная железа; эутиреоз от начала терапии ГК – время достижения эутиреоза от начала терапии глюкокортикоидами.</p> <p>Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и интерквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]).</p>				



ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ФТП – фибрилляция и трепетание предсердий

Рисунок 6 – Виды нарушений ритма сердца при назначении амиодарона у пациентов ретроспективного когортного исследования

Не было статистически значимых различий между группами по суточной дозе и длительности приема амиодарона. В 11/38 (28,9%) случаев терапия препаратом была завершена до развития тиреотоксикоза, дальнейший прием амиодарона после подтверждения АмИТ2 сохранился только у 2/38 (5,3%) пациентов.

Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальному уровню свТ4. У 23/38 (60,5%) пациентов отмечалось легкое течение АмИТ2 (свТ4 <40 пмоль/л), 12/38 (31,6%) – умеренное (свТ4 40–80 пмоль/л), 3/38 (7,9%) – тяжёлое (свТ4 >80 пмоль/л). Наиболее выраженным тиреотоксикоз оказался в группе комбинированного лечения: исходный и максимальный уровень свТ4, а также максимальный уровень свТ3 были значимо выше по сравнению с группой без терапии ($p=0,001$, $p<0,001$ и $p=0,016$ соответственно). С группой ГК терапии статистически значимых различий по этим показателям не выявлено ($p=0,547$, $p=0,190$, $p=0,402$ соответственно). Уровень свТ4 при манифестации тиреотоксикоза в группе ГК был значимо выше, чем в группе без терапии, $p=0,035$. Три группы не

различались по объему щитовидной железы, индексу захвата $^{99m}\text{TcO}_4$, уровню АТ-ТПО, АТ-рТТГ.

В качестве ГК терапии пациенты получали преднизолон, лишь в одном случае – метилпреднизолон в эквивалентной дозе. Не было различий между группами по стартовой дозе ГК, времени назначения ГК от появления клинической симптоматики ($p=0,265$) и лабораторного подтверждения тиреотоксикоза ($p=0,432$). Уровень свТ4 перед назначением ГК был достоверно выше в группе комбинированной терапии, $p=0,032$. При оценке динамики уровня свТ4 на фоне терапии в группе ГК через 2 недели наблюдалось снижение значений с 38,1 [32,1;58,4] до 28,7 [23,7;37,0] пмоль/л ($p=0,057$), эутиреоз был достигнут у 4/11 (36,4%) пациентов; достоверное снижение отмечено через 1 месяц от начала терапии: с 38,1 [32,1;58,4] до 23,4 [19,6;29,3] пмоль/л ($p=0,001$), эутиреоз достигнут у 7/11 (63,6%) пациентов. В группе комбинированной терапии через 2 недели от начала приема ГК снижение уровня свТ4 произошло с 73,9 [42,2;75,6] до 48,2 [33,3;58,5] пмоль/л ($p=0,137$), эутиреоз достигнут у 2/8 (25%) пациентов; через 1 месяц – с 73,9 [42,2;75,6] до 39,3 [22,4;47,2] пмоль/л ($p<0,001$), эутиреоз достигнут у 3/8 (37,5%) пациентов (Рисунок 7).

Достоверных корреляционных связей между временем достижения эутиреоза в группе ГК с ИМТ, возрастом, суточной дозой амиодарона, длительностью его приема, уровнем свТ4 при манифестации и назначении ГК, объемом щитовидной железы не установлено.

В группе комбинированного лечения при сравнении с группой ГК время достижения эутиреоза статистически значимо было большим ($p=0,047$), однако корреляционных связей с дозой ($p=0,338$) и длительностью приема тиамазола ($p=0,911$), уровнем свТ4 при манифестации ($p=0,352$) и назначении ГК ($p=0,531$), а также с ИМТ, суточной дозой амиодарона и длительностью его приема, объемом щитовидной железы не выявлено. В этой группе уровень свТ4 через 1 месяц терапии ГК и время достижения эутиреоза коррелировали с возрастом: $\rho=-0,857$; $p=0,007$ и $\rho=-0,786$; $p=0,021$ соответственно. При оценке методом парной линейной регрессии подтверждена зависимость уровня свТ4 через 1 месяц терапии ГК от

возраста: увеличение возраста на 1 год предполагало уменьшение уровня свТ4 через 1 месяц терапии ГК на 1,3 пмоль/л (коэффициент регрессии $B=-1,313$; $R^2=0,627$, $p=0,019$).

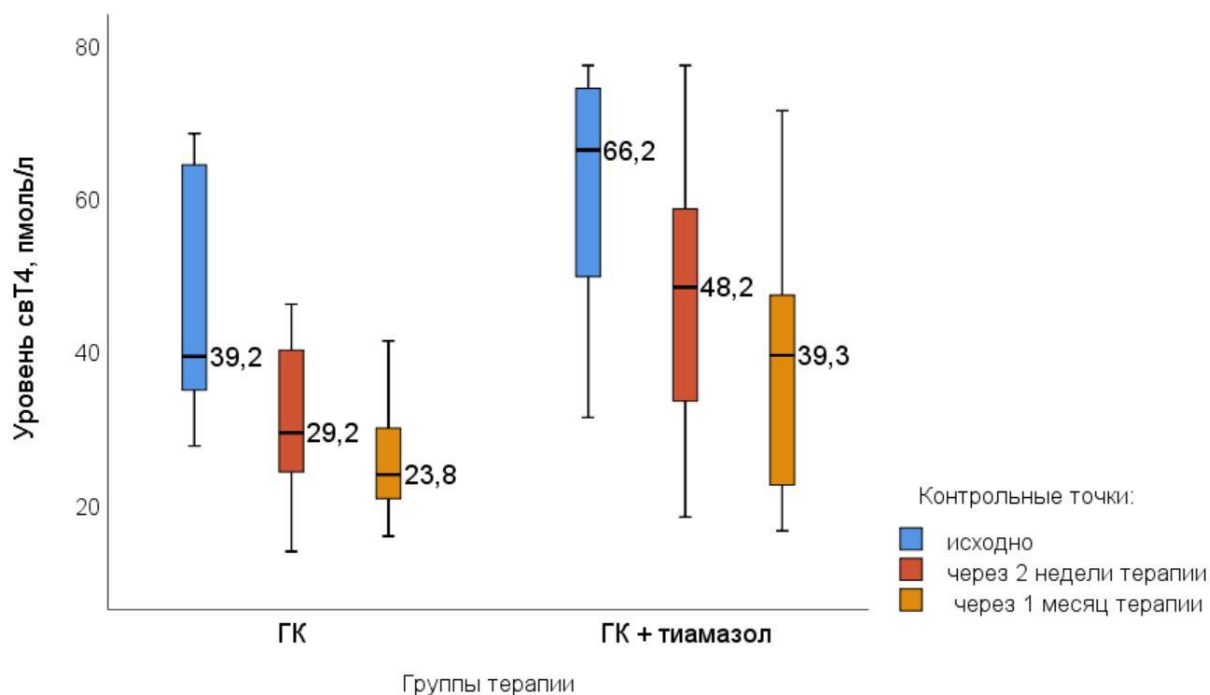


Рисунок 7 – Динамика уровня свободного тироксина (свТ4) при назначении глюкокортикоидов у пациентов ретроспективного когортного исследования

Длительность АМИТ2 от появления клинической симптоматики до нормализации значений свободных фракций тиреоидных гормонов в группе комбинированного лечения была большей по сравнению с группой ГК ($p=0,020$) (Рисунок 8). Выявленная корреляционная связь длительности тиреотоксикоза с объемом щитовидной железы ($\rho=0,826$; $p=0,011$) не была подтверждена методом парной линейной регрессии ($R^2=0,366$, $p=0,112$).

В группе ГК длительность тиреотоксикоза коррелировала со временем назначения ГК от начала клинической симптоматики ($\rho=0,881$; $p<0,001$); при линейном регрессионном анализе: коэффициент регрессии $B=0,920$; $R^2=0,605$, $p=0,005$. Статистически значимых различий по исходному уровню свТ4 и при назначении ГК в этой группе не было ($p=0,109$). С помощью логрангового критерия Мантела – Кокса оценена зависимость достижения эутиреоза в течение 1 месяца

терапии ГК от времени назначения ГК ($p=0,001$): медиана срока составила $102,0 \pm 31,5$ (95% ДИ: 40,2–163,8) дня, средний срок достижения эутиреоза $83,8 \pm 12,1$ (95% ДИ: 60,1–107,6) дня; при назначении ГК ≤ 30 дней от начала клинической симптоматики тиреотоксикоза средний срок достижения эутиреоза составил $42,0 \pm 4,0$ (95% ДИ: 34,2–49,8) дня; при назначении ГК >30 дней от возникновения клинических симптомов – $107,7 \pm 11,1$ (95% ДИ: 85,9–129,6) дня (Рисунок 9).

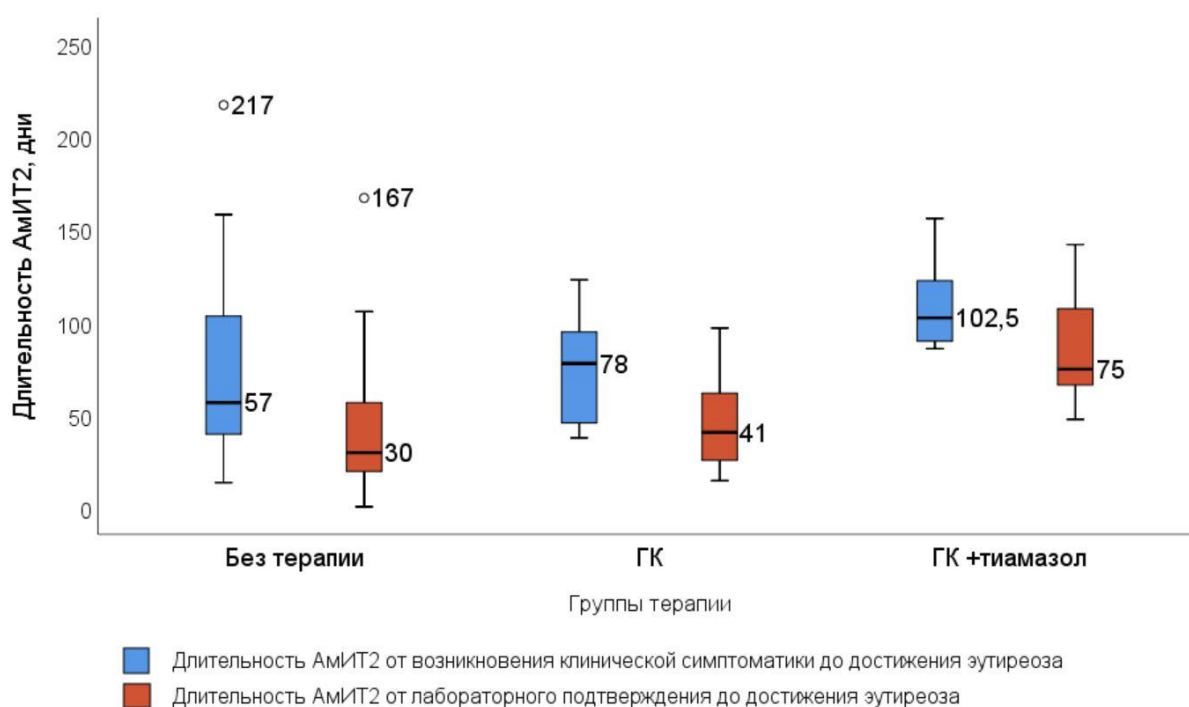


Рисунок 8 – Длительность амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа (АМИТ2) при различных вариантах терапии у пациентов ретроспективного когортного исследования

Длительность АМИТ2 от лабораторного подтверждения до достижения эутиреоза в группе без терапии коррелировала с уровнем свТ4 при манифестации тиреотоксикоза: $p=0,587$; $p=0,008$. При оценке зависимости показателей методом парной линейной регрессии отмечалась тенденция к статистической значимости: коэффициент регрессии $B=2,505$, $R^2=0,203$, $p=0,053$. При коррекции на интервал «клиническая симптоматика – лабораторное подтверждение» данная взаимосвязь не подтвердилась.

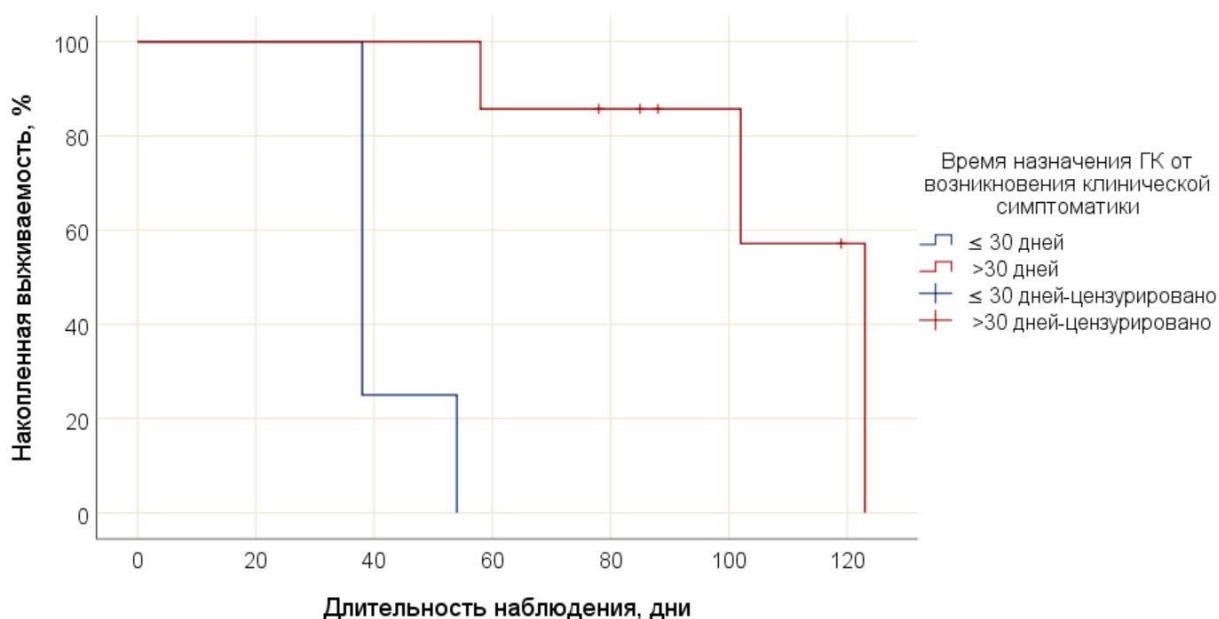


Рисунок 9 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая отсроченное достижение эутиреоза (более 30 дней) у пациентов ретроспективного когортного исследования в зависимости от времени назначения терапии глюкокортикоидами (группа ГК)

Значения длительности тиреотоксикоза в зависимости от вида терапии были сопоставлены с помощью кривых Каплана – Мейера. Медиана срока в общей когорте составила $78,0 \pm 8,5$ (95% ДИ: 61,4–94,6), средний срок – $82,2 \pm 6,9$ (95% ДИ: 68,6–95,9) дня; в группе без терапии медиана составила $57,0 \pm 8,0$ (95% ДИ: 41,4–72,6), средний срок $75,4 \pm 11,6$ (95% ДИ: 52,6–98,2) дня; в группе ГК медиана составила $78,0 \pm 17,1$ (95% ДИ: 44,6–111,4), средний срок – $74,6 \pm 9,6$ (95% ДИ: 55,9–93,4) дня, в группе комбинированной терапии медиана составила $102,0 \pm 9,2$ (95% ДИ: 84,0–120,0), средний срок длительности тиреотоксикоза – $109 \pm 8,8$ (95% ДИ: 91,8–126,2) дня (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,372) (Рисунок 10).

Изменение длительности тиреотоксикоза в зависимости от пола, возраста, ИМТ, уровня свТ4 при манифестации заболевания, объема щитовидной железы, суточной дозы амиодарона, длительности его приема, наличия/отсутствия ГК терапии, тиреостатической терапии оценена с помощью метода регрессии Кокса. В результате отбора предикторов методом исключения по Вальду статистической значимости ни для одного из факторов получено не было, переменные на последнем шаге – объем щитовидной железы ($p=0,064$) и длительность приема амиодарона ($p=0,097$).

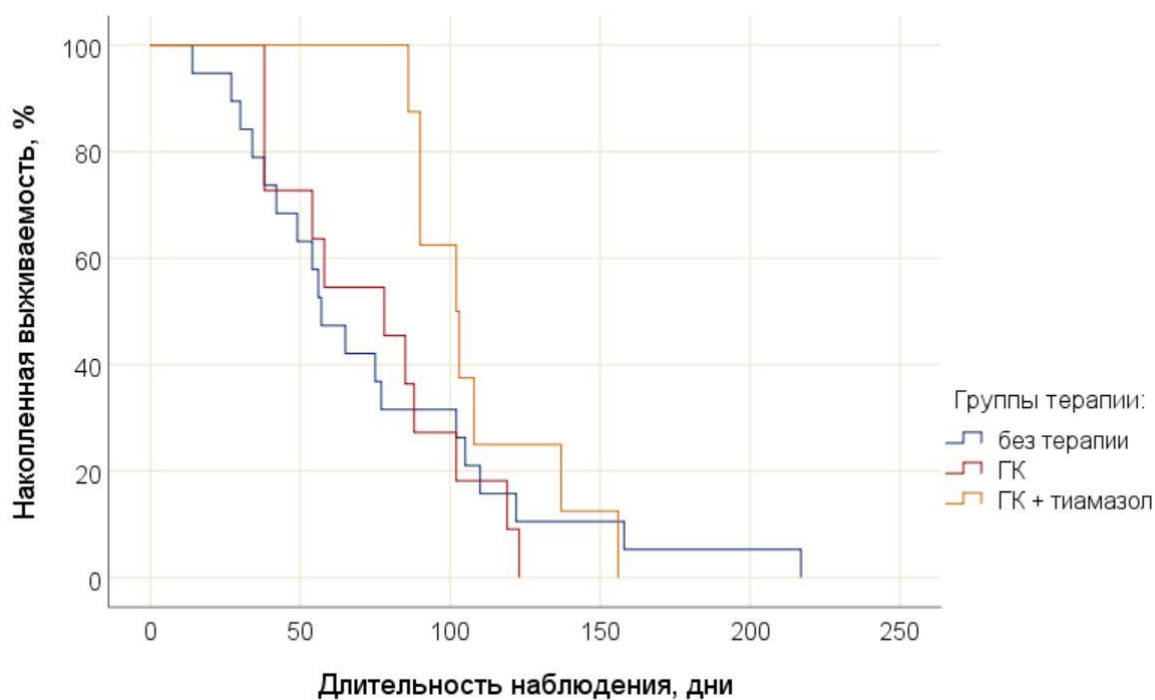


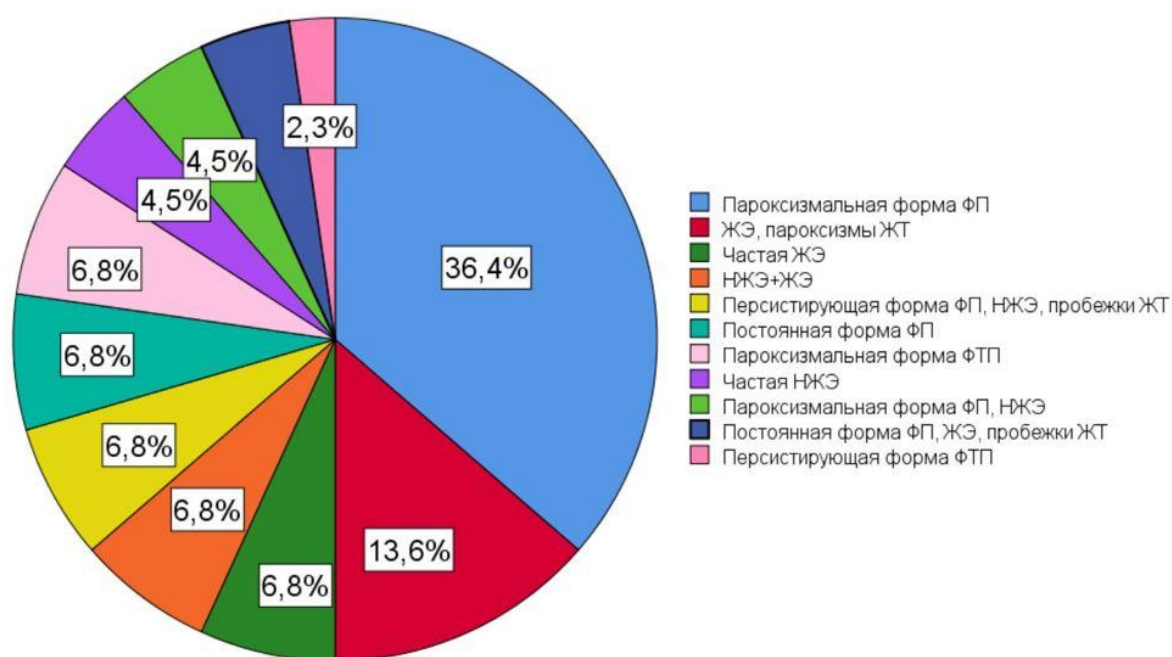
Рисунок 10 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая длительность амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа у пациентов ретроспективного когортного исследования в зависимости от вида терапии

При дальнейшем наблюдении рецидивов АмИТ2 после отмены ГК не возникало. Транзиторный гипотиреоз отмечен у 4/38 (10,5%) пациентов, длительностью 46,0 [18,8; 226,3] недели и средним уровнем ТТГ 7,67 [6,07; 17,26] мкМЕ/мл. Через 12 месяцев после перенесенного АмИТ2 уровень ТТГ был известен у 26/38 (68,4%) пациентов. Субклинический гипотиреоз наблюдался у 3/26 (11,5%) с максимальным значением ТТГ до 6,8 мкМЕ/мл, у остальных функция щитовидной железы оставалась сохранной, средний уровень ТТГ составил 3,36 [2,29; 4,00] мкМЕ/мл.

3.2.2 Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа

В исследовании приняли участие 44 пациента с АмИТ2: 29 мужчин (65,9%) и 15 женщин (34,1%). В обеих группах отмечалось преобладание мужчин в

соотношении 2:1. Выраженная декомпенсация сердечно-сосудистой патологии наблюдалась у 11/44 (25%) пациентов. Немедикаментозное восстановление синусового ритма в анамнезе проводилось 12/44 (27,3%) пациентам: электрическая кардиоверсия – 6/44 (13,6%), радиочастотная абляция – 3/44 (6,8%), имплантация искусственного водителя ритма – 3/44 (6,8%). Виды нарушений ритма сердца, послужившей причиной назначения амиодарона представлены на Рисунке 11.



ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ФП – фибрилляция предсердий; ФТП – фибрилляция и трепетание предсердий

Рисунок 11 – Виды нарушений ритма сердца при назначении амиодарона у пациентов проспективного рандомизированного исследования

Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, имеющимся сердечно-сосудистым и сопутствующим заболеваниям (Таблица 7). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по суточной, кумулятивной дозе и длительности приема амиодарона (минимальный интервал составил 8 недель, у 2 пациентов максимальный интервал был 304 и 314 недель). В 13/44 (29,5%) случаев терапия амиодароном была завершена до развития тиреотоксикоза, после подтверждения АмИТ2 прием препарата был сохранен у 2/44 (4,5%) пациентов.

Таблица 7 – Характеристика пациентов проспективного рандомизированного исследования

Параметр	Группы терапии		p
	Преднизолон 30 мг (n=22)	Преднизолон 60 мг (n=22)	
Пол, n (%): мужчины женщины	15 (68,2) 7 (31,8)	14 (63,6) 8 (36,4)	1,000
Возраст, лет	54,5 [51,0; 62,0]	56,0 [48,0; 60,0]	0,559
НРС, n (%): предсердные желудочковые комбинированные	12 (54,5) 4 (18,2) 6 (27,3)	16 (72,7) 3 (13,6) 3 (13,6)	0,424
Стенокардия II, III ФК, n (%)	5 (22,7)	5 (22,7)	1,000
ХСН II, III ФК NYHA, n (%)	11 (50,0)	6 (27,3)	0,215
ФВЛЖ, %	58,0 [43,0; 65,0]	62,0 [56,0; 64,0]	0,396
ХСН _{нФВЛЖ} , n (%)	5 (22,7)	2 (9,1)	0,412
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (72,7)	15 (68,2)	1,000
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (13,6)	1 (4,5)	0,607
Инсульт, n (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	1,000
Миокардит, n (%)	3 (13,6)	4 (18,2)	1,000
Порок сердца, n (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	1,000
ИМТ, кг/м ²	26,0 [22,8; 29,2]	25,4 [24,4; 29,3]	0,963
СД2, n (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	1,000
СКФС _{КД-ЕР1} , мл/мин/1,73 м ²	77,8 [71,0; 92,8]	75,3 [67,9; 85,6]	0,313
10-летний абсолютный риск переломов: основных проксимального отдела бедренной кости	5,8 [4,5; 8,7] 0,6 [0,3; 2,3]	6,1 [5,2; 8,0] 0,9 [0,5; 1,4]	0,698 0,989
Денситометрия, n (%)*: Т-критерий в поясничных позвонках Т-критерий в проксимальном отделе бедренной кости	8 (36,4) -1,8 [-2,0; -1,1] -1,9 [-2,2; -1,3]	13 (59,1) -1,2 [-1,9; -1,0] -1,1 [-1,6; -1,0]	0,227 0,645 0,104
Структурные изменения ЩЖ, n (%): нет узловой зоб многоузловой зоб диффузный зоб	16 (72,7) 3 (13,6) 2 (9,1) 1 (4,5)	19 (86,4) 2 (9,1) 1 (4,5)	0,348
Длительность приема Ам, недели	104,0 [65,0; 121,0]	109,0 [78,0; 156,0]	0,185
Суточная доза Ам, мг	200 [200; 200]	200 [200; 200]	0,463
Кумулятивная доза Ам, г	146,3 [91,0; 182,0]	149,0 [109,2; 242,2]	0,227
Отмена Ам (до/при АмИТ2), n (%)	5 (22,7)/15 (68,2)	8 (36,4)/14 (63,6)	0,256
Время развития АмИТ2 от начала приема Ам, недели	107,0 [78,0; 130,0]	121,0 [89,0; 155,0]	0,133
Время развития АмИТ2 от отмены Ам, недели	29,5 [20,5; 34,0] (n=5)	40,0 [21,5; 58,0] (n=8)	0,570
ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,09]	0,358
свТ4 _{манифест} , пмоль/л	37,5 [30,5; 56,6]	39,7 [32,0; 60,9]	0,963
свТ3 _{манифест} , пмоль/л	8,5 [6,9; 14,2]	10,7 [8,5; 13,0]	0,630

Продолжение Таблицы 7

свТ4 _{манифест} /свТ3 _{манифест}	4,3 [3,2; 4,7]	3,85 [3,5; 4,6]	0,860
свТ4 _{макс} , пмоль/л	55,9 [42,9; 71,7]	52,1 [44,8; 70,7]	0,842
свТ3 _{макс} , пмоль/л	10,6 [8,4; 19,6]	12,3 [10,8; 17,3]	0,330
свТ4 _{макс} /свТ3 _{макс}	4,8 [3,6; 5,2]	4,1 [3,4; 4,9]	0,405
свТ4 _{ГК} , пмоль/л	44,3 [33,6; 63,6]	47,0 [38,9; 60,8]	0,573
свТ3 _{ГК} , пмоль/л	8,7 [8,0; 14,9]	11,3 [10,1; 15,3]	0,057
свТ4 _{ГК2нед} , пмоль/л	35,1 [26,6; 44,9]	30,8 [24,9; 41,5]	0,285
свТ3 _{ГК2нед} , пмоль/л	6,8 [5,4; 9,8]	5,35 [4,3; 7,1]	0,034
свТ4 _{ГК1мес} , пмоль/л	23,2 [19,4; 36,2]	23,2 [16,6; 35,3]	0,385
свТ3 _{ГК1мес} , пмоль/л	5,2 [4,3; 7,1]	4,95 [4,2; 6,8]	0,888
свТ4 _{↓ГК} , пмоль/л	21,6 [21,0; 23,0]	22,3 [19,4; 23,0]	0,934
свТ3 _{↓ГК} , пмоль/л	4,6 [4,0; 5,3]	4,5 [3,8; 5,2]	0,690
АТ-ТПО, МЕ/мл	16,5 [14,0; 28,0]	16,0 [14,0; 24,0]	0,532
АТ-рТТГ, МЕ/мл	0,6 [0,4; 0,9]	0,6 [0,4; 0,8]	0,802
Объем ЩЖ, мл	21,0 [16,7; 24,7]	18,5 [14,7; 21,8]	0,240
ИЗ _{99mTcO4} , %	0,1 [0,1; 0,5]	0,2 [0,1; 0,5]	0,842
ГК _{клинич} АМИТ2	45,0 [27,0; 61,0]	42,5 [34,0; 65,0]	0,630
ГК _{лаб} АМИТ2, дни	14,0 [3,5; 25,0]	14,0 [7,0; 25,0]	0,680
Эутиреоз от начала терапии ГК, дни	27,0 [9,0; 30,0]	31,5 [21,0; 76,0]	0,316
Тяжесть АМИТ2, n (%):			
легкое течение	3 (13,6)	3 (13,6)	1,000
умеренное	16 (72,7)	15 (68,2)	
тяжелое	3 (13,6)	4 (18,1)	
АМИТ2 _{клинич} , дни	89,0 [78,0; 123,0]	90,5 [54,0; 120,0]	0,405
АМИТ2 _{лаб} , дни	70,0 [47,0; 102,0]	58,0 [40,5; 90,0]	0,411
Клин-лаб, дни	17,0 [14,0; 30,0]	20,0 [10,0; 45,0]	0,813
Примечание: NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; АМИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; АМИТ2 _{клинич} – длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов; АМИТ2 _{лаб} – длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов; АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона; АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; ГК – глюкокортикоиды; ГК _{клинич} АМИТ2 – время от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ГК _{лаб} АМИТ2 – время от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ИЗ _{99mTcO4} – индекс захвата технеция-99m-пертехнетата; ИМТ – индекс массы тела; клин-лаб – интервал между возникновением клинических симптомов и лабораторным подтверждением тиреотоксикоза; НРС – нарушение ритма сердца; свТ3 _{ГК} – уровень свободного трийодтиронина при назначении глюкокортикоидов; свТ3 _{ГК2нед} – уровень свободного трийодтиронина через 2 недели терапии; свТ3 _{ГК1мес} – уровень свободного трийодтиронина через 1 месяц терапии; свТ3 _{↓ГК} – уровень свободного трийодтиронина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ3 _{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного трийодтиронина; свТ3 _{манифест} – уровень свободного трийодтиронина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4 _{ГК} – уровень свободного тироксина при назначении глюкокортикоидов; свТ4 _{ГК2нед} – уровень свободного тироксина через 2 недели терапии; свТ4 _{ГК1мес} – уровень свободного тироксина через 1 месяц терапии; свТ4 _{↓ГК} – уровень свободного тироксина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ4 _{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного тироксина; свТ4 _{манифест} – уровень свободного тироксина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза;			

Продолжение Таблицы 7

свТ₄макс/свТ₃макс – соотношение максимальных значений свободного тироксина к свободному трийодтирону;
свТ₄манифест/свТ₃манифест – соотношение значений свободного тироксина к свободному трийодтирону при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; СД2 – сахарный диабет 2 типа;
СКФСКD-EPI – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек); СО – стандартное отклонение; ТТГ – тиреотропный гормон; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСН_{нФВЛЖ} – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; ЩЖ – щитовидная железа; эутиреоз от начала терапии ГК – время достижения эутиреоза от начала терапии глюкокортикоидами.
Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и интерквартильного диапазона (Ме [Q1; Q3]).
* Число пациентов, которым выполнено денситометрическое исследование.

Статистически значимое снижение уровней свободных фракций тиреоидных гормонов через 1 месяц терапии преднизолоном наблюдалось в обеих группах. В группе активного контроля (30 мг преднизолона) через 2 недели терапии эутиреоз был достигнут у 1/22 (4,5%) пациентов, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК2нед}}=0,249$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК2нед}}=0,048$; еще через 2 недели – 10/22 (45,5%), $p_{\text{свТ4ГК2нед-свТ4ГК1мес}}=0,013$, $p_{\text{свТ3ГК2нед-свТ3ГК1мес}}=0,013$; таким образом, в течение 1 месяца (30 дней) терапии эутиреоз был достигнут у 11/22 (50,0%) пациентов, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}}<0,001$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}}<0,001$. В основной группе (60 мг преднизолона) через 2 недели терапии эутиреоз отмечался у 4/22 (18,2%) пациентов, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК2нед}}=0,020$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК2нед}}<0,001$; еще через 2 недели – 8/22 (36,4%), $p_{\text{свТ4ГК2нед-свТ4ГК1мес}}=1,000$, $p_{\text{свТ3ГК2нед-свТ3ГК1мес}}=1,000$; через 1 месяц терапии (30 дней) эутиреоз был достигнут у 12/22 (54,5%) пациентов, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}}=0,001$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}}<0,001$. Динамика снижения уровня тиреоидных гормонов отражена на Рисунках 12 и 13. Более быстрый темп снижения уровня свТ₃ в первые 2 недели терапии зарегистрирован в группе приема 60 мг преднизолона ($p=0,034$).

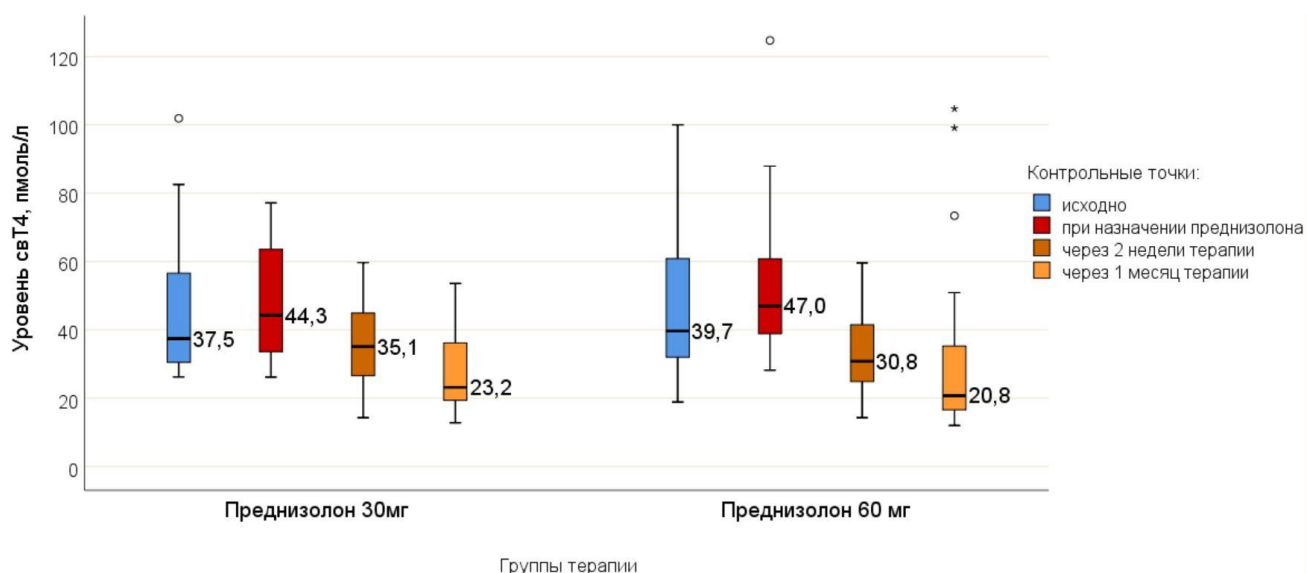


Рисунок 12 – Динамика уровня свободного тироксина (свТ4) на фоне терапии разными стартовыми дозами преднизолона у пациентов проспективного рандомизированного исследования

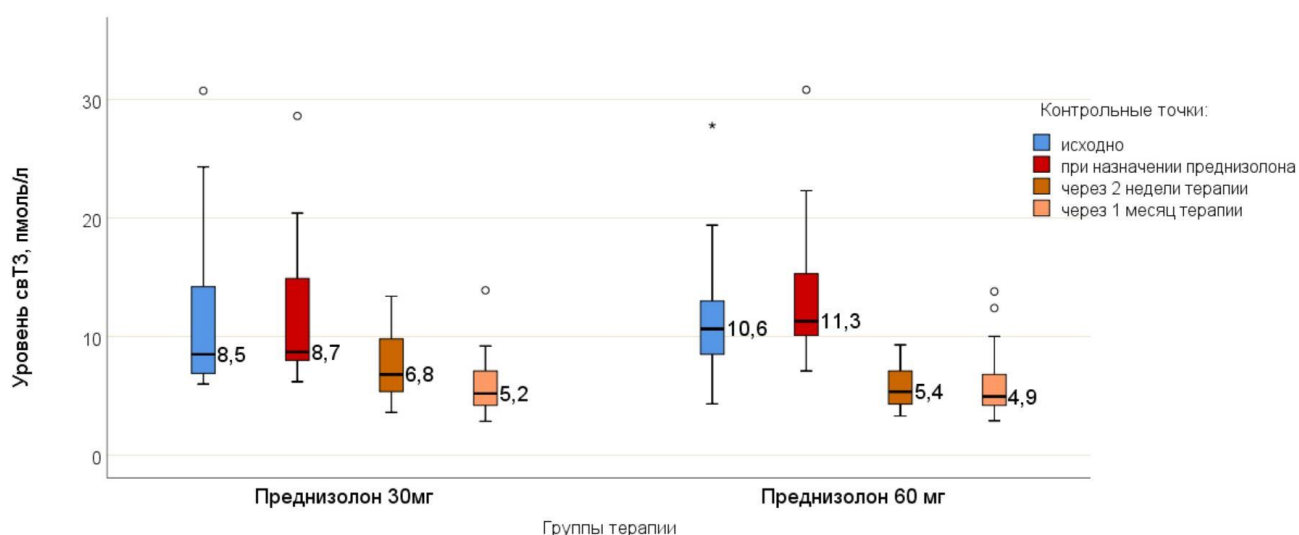


Рисунок 13 – Динамика уровня свободного трийодтиронина (свТ3) на фоне терапии разными стартовыми дозами преднизолона у пациентов проспективного рандомизированного исследования

Время достижения эутиреоза в группах было сопоставлено с помощью кривых Каплана – Мейера (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,859). Медиана срока достижения эутиреоза у пациентов, получавших 30 мг преднизолона, составила $30,0 \pm 3,2$ (95% ДИ: 23,7–36,3) дня, средний срок – $51,9 \pm 7,8$ (95% ДИ: 36,7–67,2) дня; в группе 60 мг преднизолона – $28,0 \pm 6,6$ (95% ДИ: 15,1–40,9) дня, средний срок – $49,7 \pm 8,8$ (95% ДИ: 39,4–62,2) дня. Медиана срока в общей когорте

составила $30,0 \pm 1,5$ (95% ДИ: 27,1–32,9) дня, среднее время – $50,8 \pm 5,8$ (95% ДИ: 39,4–62,2) дня (Рисунок 14).

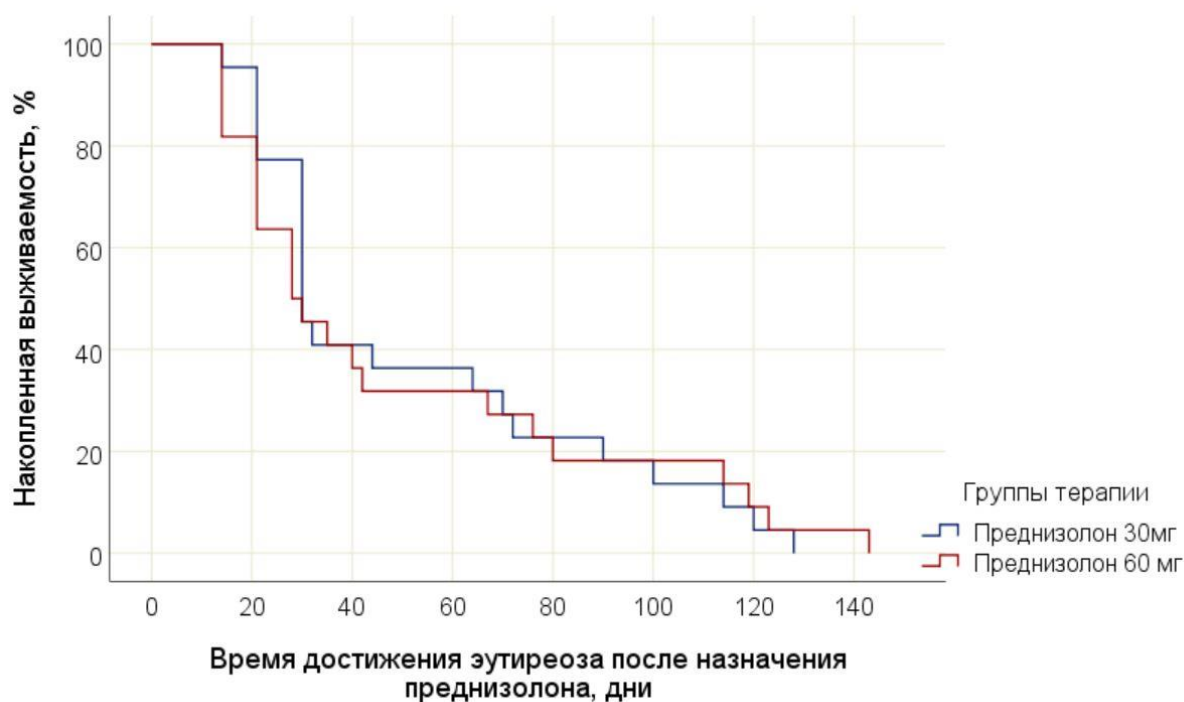


Рисунок 14 – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая время достижения эутиреоза в зависимости от стартовой дозы преднизолона у пациентов проспективного рандомизированного исследования

Отсроченное достижение эутиреоза (более 30 дней приема ГК) отмечалось в обеих группах в 50% случаев: в группе 30 мг преднизолона – у 3 (13,6%) пациентов в течение 60 дней терапии, у 3 (13,6%) – 90 дней и у 5 (22,7%) – более 90 дней, в группе 60 мг преднизолона – у 3 (13,6%) пациентов в течение 60 дней терапии, у 3 (13,6%) – 90 дней и у 4 (18,2%) – более 90 дней. Отсутствие смешанной формы АмИТ у пациентов с длительным достижением ремиссии (более 90 дней) подтверждалось результатами повторной сцинтиграфии с $^{99m}\text{TcO}_4$ и оценкой уровня АТ-рТТГ в динамике. В обеих группах терапии статистически значимых корреляционных связей между временем достижения эутиреоза и суточной, кумулятивной дозой амиодарона, длительностью его приема, уровнями свободных фракций тиреоидных гормонов при манифестации АмИТ2 не выявлено. Время достижения эутиреоза в группе 30 мг преднизолона коррелировало с временным

интервалом от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения ГК ($\rho=-0,426$; $p=0,048$). Однако зависимость не была подтверждена методом парной линейной регрессии ($p=0,226$). При оценке зависимости времени достижения эутиреоза от времени назначения ГК (менее или более 30 дней от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза) статистической значимости также не отмечено: логранговый критерий Мантела – Кокса 0,343. Время достижения эутиреоза в группе 60 мг преднизолона коррелировало с индексом массы тела (ИМТ) ($\rho=-0,475$; $p=0,026$), временем назначения ГК после лабораторного подтверждения АмИТ2 ($\rho=-0,603$; $p=0,003$) и объемом щитовидной железы ($\rho=-0,456$; $p=0,033$). Зависимость подтверждена методом парной линейной регрессии только для ИМТ (коэффициент регрессии $B=-5$, $R=0,472$, $R^2=0,223$; $p=0,026$): увеличение массы тела на 1 кг предполагало уменьшение времени достижения эутиреоза на 5 дней. Не выявлено различия по времени достижения эутиреоза в зависимости от времени назначения ГК как внутри группы (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,283), так и между двумя группами терапии (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,155).

Статистически значимого различия по длительности АмИТ2 между группами терапии не отмечено (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,813). Медиана длительности тиреотоксикоза в группе 30 мг преднизолона составила $88,0 \pm 5,3$ (95% ДИ: 77,7–98,3) дня, среднее время – $107,7 \pm 11,0$ (95% ДИ: 86,1–129,3) дня; в группе 60 мг преднизолона – $85,0 \pm 19,9$ (95% ДИ: 45,9–124,1) дня, среднее время – $99,0 \pm 12,8$ (95% ДИ: 73,9–124,1) дня. Медиана длительности тиреотоксикоза в общей когорте – $88,0 \pm 6,6$ (95% ДИ: 75,0–101,0) дня, среднее время – $103,3 \pm 4$ (95% ДИ: 86,9–119,8) дня (Рисунок 15). В группе 30 мг преднизолона длительность АмИТ2 коррелировала с кумулятивной дозой амиодарона ($\rho=0,499$; $p=0,018$), временем от начала терапии амиодароном ($\rho=0,443$; $p=0,039$). Методом парной линейной регрессии подтверждена зависимость для кумулятивной дозы амиодарона (коэффициент регрессии $B=0,4$, $R=0,472$, $R^2=0,223$; $p=0,026$). В группе 60 мг преднизолона корреляция длительности АмИТ2 установлена с ИМТ ($\rho=-0,451$; $p=0,035$), временем назначения ГК после возникновения клинической

симптоматики ($p=0,647$; $p=0,001$). Зависимость подтверждена линейным регрессионным анализом: для ИМТ коэффициент регрессии $B=-7,4$, $R=0,481$, $R^2=0,0231$; $p=0,024$; для времени назначения ГК коэффициент регрессии $B=1,3$, $R=0,779$, $R^2=0,606$; $p<0,001$. Различий по длительности АмИТ2 в зависимости от времени назначения ГК (менее или более 30 дней от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза) как внутри каждой группы, так и между группами не отмечено: логранговый критерий Мантела – Кокса 0,408, 0,419 и 0,817 соответственно.

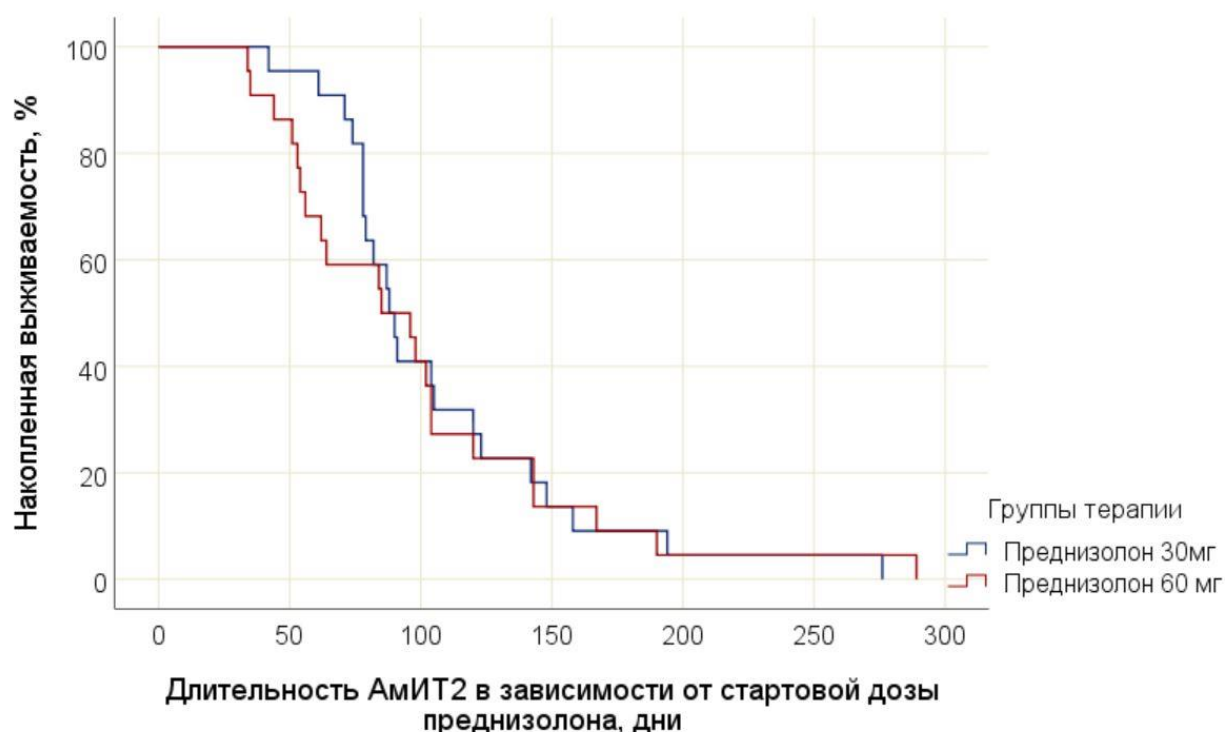


Рисунок 15 – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая длительность амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа (АмИТ2) в зависимости от стартовой дозы преднизолона у пациентов проспективного рандомизированного исследования

Повторные волны деструкции регистрировали у 10/44 (22,7%) пациентов. Рецидивы АмИТ2 возникли у 8/44 (18,2%) пациентов. В 2/8 (25%) случаев сохранялась принимаемая доза ГК, проводилось более медленное ее снижение до отмены, в 4/8 (50%) случаев осуществлялся возврат к стартовой дозе ГК и в 2/8 (25%) терапия ГК не возобновлялась (Таблица 8).

Таблица 8 – Особенности клинического течения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа у пациентов проспективного рандомизированного исследования

Параметр	Группы терапии		p
	Преднизолон 30 мг (n=22)	Преднизолон 60 мг (n=22)	
ПВД, n (%)	4 (18,2)	6 (27,3)	0,721
ПВД от начала клинической симптоматики АмИТ2, дни	96,0 [84,5; 110,0]	81,0 [48,0; 128,0]	0,762
ПВД от назначения ГК, дни	53,5 [46,5; 69,5]	33,0 [21,0; 45,0]	0,038
свТ4 _{макс} ПВД, пмоль/л	40,9 [36,8; 48,9]	48,3 [46,6; 77,9]	0,229
свТ3 _{макс} ПВД, пмоль/л	8,3 [7,2; 9,2]	9,2 [7,1; 13,8]	0,730
Рецидив, n (%): на фоне снижения ГК после отмены ГК	1 (4,5) 2 (9,0)	4 (18,2) 1 (4,5)	0,464
Время от снижения ГК, дни	27	61,0 [45,0; 78,5]	0,400
Доза ГК при рецидиве, мг	10	5,0 [5,0; 10,0]	1,000
Время от отмены ГК, дни	42,5 [21; 64]	75	0,667
свТ4 _{макс} Рецидив, пмоль/л	32,3 [24,7; 36,2]	47,5 [29,6; 50,6]	0,262
свТ3 _{макс} Рецидив, пмоль/л	5,4 [5,0; 6,2]	6,8 [5,9; 13,5]	0,250
Длительность рецидива, дни	39,0 [27,0; 49,5]	14,0 [14,0; 35,0]	0,250
Примечание: АмИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; ГК – глюкокортикоиды; ПВД – повторная волна деструкции; свТ3 _{макс} ПВД – максимальное значение свободного трийодтиронина при повторной волне деструкции; свТ3 _{макс} Рецидив – максимальное значение свободного трийодтиронина при рецидиве тиреотоксикоза; свТ4 _{макс} ПВД – максимальное значение свободного тироксина при повторной волне деструкции; свТ4 _{макс} Рецидив – максимальное значение свободного тироксина при рецидиве тиреотоксикоза. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и интерквартильного диапазона (Ме [Q1; Q3])			

Поиск факторов риска отсроченного достижения эутиреоза проводился в подгруппах: до 30 дней включительно и более 30 дней, до 60 дней включительно и более 60 дней, до 90 дней включительно и более 90 дней. Статистически значимых различий по клинико-демографическим данным между пациентами внутри каждой подгруппы не выявлено. Единственным предиктором было наличие повторных волн деструкции: при достижении эутиреоза более 60 дней (ОШ 34,7, 95% ДИ: 3,7–321,8; $R^2=0,430$; $p=0,002$), более 90 дней (ОШ 37,3, 95% ДИ: 5,2–267,0; $R^2=0,507$; $p<0,001$). Поиск факторов длительного течения АмИТ2 (более 90 дней) значимых результатов не дал.

Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальным значениям свободных фракций тиреоидных гормонов. У 6/44 (13,6%) пациентов наблюдалось легкое течение АМИТ2 (свТ4<40 пмоль/л, свТ3<10 пмоль/л), у 31/44 (70,5%) – средней тяжести (свТ4 40–80 пмоль/л, свТ3 10–20 пмоль/л), у 7/44 (15,9%) – тяжелое (свТ4>80 пмоль/л, свТ3>20 пмоль/л). Подгруппы тяжелого и нетяжелого течения различались по возрасту ($p=0,038$) и объему щитовидной железы ($p=0,020$). При оценке предикторов статистически значимым был только возраст (ОШ 0,912, 95% ДИ: 0,831–1,000, $p=0,049$). Пороговое значение определено с помощью метода ROC-кривых: у пациентов в возрасте ≤ 54 лет прогнозировался высокий риск тяжелого течения АМИТ2 (AUC $0,749 \pm 0,095$ с 95% ДИ: 0,562–0,936; $p=0,038$; чувствительность 71,4%, специфичность 62,2%) (Рисунок 16).

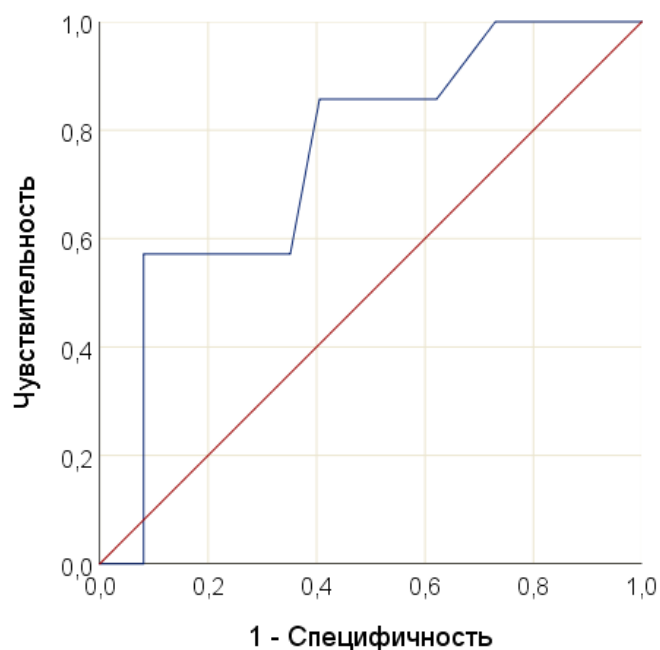


Рисунок 16 – ROC-кривая вероятности тяжелого течения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа в зависимости от возраста у пациентов проспективного рандомизированного исследования

Значимых различий по частоте клинических проявлений гиперкортицизма между группами терапии не установлено (Таблица 9). Однако при большей дозе ГК чаще встречалось наличие нескольких побочных эффектов у одного пациента и

тяжесть их проявления была более выраженной. Инфекционные осложнения терапии ГК наблюдались только в группе 60 мг преднизолона: у 2/22 (9,1%) пациентов отмечался кандидоз (слизистой полости рта, урогенитальный), проводилась антимикотическая терапия; у 1/22 (4,5%) пациента развился острый дивертикулит, осложненный формированием межкишечных абсцессов, потребовавший хирургического вмешательства, назначения антибактериальной терапии; у 1/22 (4,5%) – бурсит локтевого сустава, проводились вскрытие, дренирование, антибактериальная терапия. Исходно показания для антирезорбтивной терапии были у 12/44 (27,3%) пациентов. Все пациенты получали терапию препаратами кальция и витамина D. Низкотравматичные переломы позвонков на фоне терапии ГК зарегистрированы у 2/44 (4,5%) пациентов через 2 месяца терапии ГК, проводилось консервативное лечение. Негативных сердечно-сосудистых исходов не было.

Таблица 9 – Побочные эффекты терапии глюкокортикоидами у пациентов проспективного рандомизированного исследования

Параметр	Группы терапии		p
	Преднизолон 30 мг (n=22)	Преднизолон 60 мг (n=22)	
Число пациентов, n (%)	14 (63,6)	16 (72,7)	0,747
Гипергликемия, n (%): нарушение толерантности к глюкозе сахарный диабет	3 (13,6) 2 (9,1)	6 (27,3) 7 (31,8)	0,457 0,132
Проксимальная миопатия, n (%)	9 (40,9)	14 (63,6)	0,227
Перелом, n (%)	1 (4,5)	1 (4,5)	1,000
Инфекционный процесс, n (%)	—	4 (18,2)	0,108
Легкое образование гематом, n (%)	3 (13,6)	4 (18,2)	1,000
Акне, n (%)	1 (4,5)	1 (4,5)	1,000
Изменение внешности, n (%)	2 (9,1)	6 (27,3)	0,240
Сочетание побочных явлений, n (%)	5 (22,7)	14 (63,6)	0,014
Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%)			

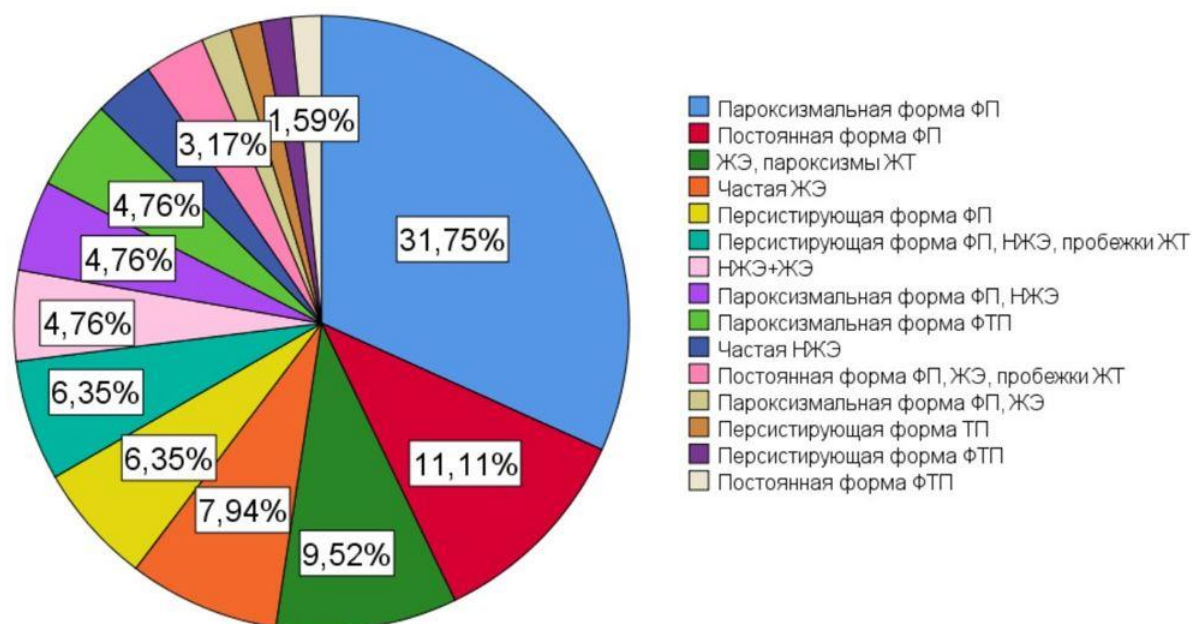
Транзиторный гипотиреоз после АмИТ2 регистрировался у 9/22 (40,9%) пациентов группы 30 мг преднизолона и у 8/22 (36,4%) группы 60 мг ($p=1,000$), продолжительностью 13,0 [13,0; 26,0] и 26,0 [16,5; 41,0] недели ($p=0,181$), средним уровнем ТТГ 5,63 [5,1; 6,5] и 7,6 [6,5; 11,4] мкМЕ/мл соответственно ($p=0,112$); минимум 4,7, максимум 19,4 мкМЕ/мл. Через 12 месяцев после перенесенного АмИТ2 уровень ТТГ составил 2,9 [1,9; 3,5] мкМЕ/мл в группе 30 мг и 2,9 [2,3; 3,7] мкМЕ/мл в группе 60 мг ($p=0,565$). Субклинический гипотиреоз в исходе АмИТ2 наблюдался у 3/44 (6,8%) пациентов с максимальным значением ТТГ до 6,6 мкМЕ/мл.

3.2.3 Факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа

В исследование включены 63 пациента с АмИТ2, получавших терапию глюкокортикоидами: 41 мужчина (65,1%) и 22 женщины (34,9%). Соотношение мужчин и женщин в полученной выборке составило 1,9:1. Немедикаментозное восстановление синусового ритма в анамнезе проводилось у 14/63 (42,4%) пациентов: электрическая кардиоверсия – 8/63 (12,7%), радиочастотная абляция – 5/63 (7,9%), имплантация искусственного водителя ритма – 6/63 (9,5%). Виды нарушений ритма при назначении амиодарона представлены на Рисунке 17.

Декомпенсация сердечно-сосудистой патологии наблюдалась у 23/63 (36,5%) пациентов. У мужчин отмечалась большая частота выраженной левожелудочковой недостаточности по сравнению с женщинами ($p=0,023$). Не отмечалось статистически значимых гендерных различий по возрасту, антропометрическим данным, наличию сопутствующей патологии, суточной, кумулятивной дозе и длительности приема амиодарона, времени развития тиреотоксикоза, уровню АТ-ТПО, АТ-рТТГ, тиреоидных гормонов при манифестации и на пике АмИТ2, индексу захвата $^{99m}\text{TcO}_4$. Несмотря на физиологически больший объем щитовидной железы у мужчин ($p_{\text{щж}}=0,001$; $p_{\text{щжппт}}=0,019$), статистически значимых различий по тяжести и длительности АмИТ2, времени достижения эутиреоза на терапии ГК по

сравнению с женщинами не выявлено. Характеристика групп по времени достижения эутиреоза представлена в Таблице 10.



ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ФТП – фибрилляция и трепетание предсердий

Рисунок 17 – Виды нарушений ритма сердца при назначении амиодарона у пациентов сочетанного когортного исследования

Таблица 10 – Характеристика пациентов сочетанного когортного исследования

Параметр	Группы исследования			P ₁₋₂
	Все пациенты	Эутиреоз ≤30 дней (1)	Эутиреоз >30 дней (2)	
Пол, n (%): мужчины женщины	41 (65,1%) 22 (34,9%)	21 (65,6) 11 (34,4)	20 (64,5) 11 (35,5)	1,000
Возраст, лет,	57,0 [50,5; 62,5]	59,0 [51,5; 65,5]	56,0 [50,0; 60,0]	0,094
ИМТ, кг/м ²	25,9 [24,0; 29,5]	25,8 [24,0; 30,3]	25,9 [23,8; 29,0]	0,601
ППТ, м ²	1,9 [1,8; 2,1]	1,9 [1,8; 2,1]	2,0 [1,8; 2,1]	0,856
СД2, n (%)	4 (6,3)	2 (6,3)	2 (6,5)	1,000
Стенокардия II, III ФК, n (%)	23 (36,5)	12 (37,5)	11 (35,5)	1,000
Инфаркт миокарда, n (%)	9 (14,3)	6 (18,8)	3 (9,7)	0,474
Инсульт, n (%)	6 (9,5)	2 (6,3)	4 (13,0)	0,426
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (73,0)	26 (81,3)	20 (64,5)	0,164
НРС, n (%): предсердные желудочковые комбинированные	43 (68,3) 9 (14,3) 11 (17,5)	21 (65,6) 6 (18,8) 5 (15,6)	22 (71,0) 3 (9,7) 6 (19,3)	0,691

Продолжение Таблицы 10

ФВЛЖ, %	59,5 [49,0; 64,5]	61,0 [45,0; 64,0]	58,0 [52,0; 65,0]	0,970
ХСН II, III ФК NYHA, n (%)	23 (36,5)	15 (46,9)	8 (25,8)	0,117
ХСНФВЛЖ, n (%): с сохраненной с промежуточной с низкой	12 (19,0) 6 (9,5) 10 (15,9)	9 (28,1) 2 (6,3) 6 (18,8)	3 (9,7) 4 (12,9) 4 (12,9)	0,164
Миокардит, n (%)	7 (11,1)	2 (6,3)	5 (15,6)	0,257
ДКМП, n (%)	5 (7,9)	4 (12,5)	1 (3,2)	0,643
Порок сердца, n (%)	5 (7,9)	1 (3,1)	4 (12,9)	0,333
СКФСКО-ЕРI, мл/мин/1,73 м ²	74,6 [67,3; 87,4]	74,3 [62,2; 90,6]	76,0 [68,0; 86,1]	0,650
Суточная доза Ам, мг	200 [200; 200]	200 [200; 200]	200 [200; 300]	0,746
Длительность приема Ам, недели	104,0 [68,0; 144,0]	108,0 [69,5; 152,5]	104,0 [68,0; 132,5]	0,441
Кумулятивная доза Ам, г	148,4 [100,1; 213,5]	154,7 [107,1; 216,3]	145,6 [95,2; 210,4]	0,536
Отмена Ам (до/при АМИТ2)	17 (27,0)/44 (69,8)	9 (28,1)/23 (71,9)	8 (25,8)/21 (67,7)	0,099
Время развития АМИТ2 от начала приема Ам, недели	114,5 [84,0; 150,0]	111,5 [84,0; 160,0]	118,0 [85,0; 146,0]	0,896
Время развития АМИТ2 от отмены Ам, недели	35,0 [23,0; 60,0] (n=17)	42,5 [24,0; 56,0] (n=8)	35,0 [23,0; 88,0] (n=9)	0,815
ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,05]	0,01 [0,01; 0,02]	0,645
свТ4 _{манифест} , пмоль/л	40,0 [31,6; 59,8]	35,6 [30,0; 57,7]	40,4 [34,5; 62,6]	0,169
свТ3 _{манифест} , пмоль/л	9,8 [7,3; 13,3] (n=48)	8,4 [6,9; 12,0] (n=24)	10,7 [8,3; 13,7] (n=24)	0,279
свТ4 _{манифест} /свТ3 _{манифест}	4,1 [3,4; 4,8] (n=48)	3,9 [3,6; 4,8] (n=24)	4,3 [3,1; 4,8] (n=24)	0,893
свТ4 _{макс} , пмоль/л	52,4 [42,1; 71,0]	48,6 [37,7; 66,1]	58,4 [45,3; 73,5]	0,075
свТ3 _{макс} , пмоль/л	11,9 [8,8; 19,4] (n=50)	11,3 [8,5; 19,4] (n=25)	12,2 [10,0; 17,3] (n=25)	0,308
свТ4 _{макс} /свТ3 _{макс}	4,4 [3,4; 5,2] (n=50)	4,1 [3,4; 4,9] (n=25)	4,5 [3,6; 5,2] (n=25)	0,655
свТ4 _{ГК} , пмоль/л	45,7 [35,9; 64,2]	42,2 [34,9; 52,5]	49,3 [38,8; 65,4]	0,081
свТ3 _{ГК} , пмоль/л	10,4 [8,2; 15,1] (n=53)	9,4 [7,5; 14,9] (n=28)	10,8 [8,8; 15,3] (n=25)	0,147
свТ4 _{ГК2нед} , пмоль/л	32,4 [26,1; 44,1]	26,1 [23,0; 30,9]	41,5 [35,4; 47,7]	<0,001
свТ3 _{ГК2нед} , пмоль/л	6,4 [4,6; 7,9] (n=50)	4,7 [4,2; 5,8] (n=25)	7,7 [6,7; 9,8] (n=25)	<0,001
свТ4 _{ГК1мес} , пмоль/л	23,4 [18,6; 36,6]	18,6 [16,4; 20,8]	36,9 [30,5; 45,5]	<0,001
свТ3 _{ГК1мес} , пмоль/л	5,2 [4,2; 6,8] (n=50)	4,3 [3,7; 4,8] (n=25)	6,8 [5,7; 8,5] (n=25)	<0,001
свТ4 _{↓ГК} , пмоль/л	22,0 [20,1; 23,3]	21,3 [17,9; 23,2]	22,6 [21,4; 23,6]	0,031
свТ3 _{↓ГК} , пмоль/л	4,6 [4,0; 5,4] (n=50)	4,2 [3,6; 5,2] (n=25)	4,8 [4,5; 5,6] (n=25)	0,015
АТ-ТПО, МЕ/мл	16,0 [12,5; 24,0]	15,0 [12,0; 24,0]	16,6 [14,0; 24,0]	0,393
АТ-рТТГ, МЕ/Мл	0,6 [0,4; 0,8] (n=52)	0,6 [0,4; 0,9] (n=27)	0,6 [0,4; 0,8] (n=25)	0,527
объем ЩЖ, мл	19,2 [15,5; 23,1]	17,5 [14,3; 21,1]	21,1 [16,9; 24,5]	0,060
Объем ЩЖ _{ППТ} , мл/м ²	10,0 [8,3; 11,2]	9,2 [7,2; 11,0]	10,0 [8,8; 11,8]	0,182
ИЗ _{99mTcO4} , %	0,2 [0,1; 0,5]	0,1 [0,1; 0,4]	0,3 [0,1; 0,4]	0,134

Продолжение Таблицы 10

ГК _{клинич} АМИТ ₂ , дни	44,0 [28,0; 62,5]	44,0 [33,0; 74,5]	44,0 [27,0; 53,5]	0,191
ГК _{лаб} АМИТ ₂ , дни	14,0 [7,0; 25,0]	16,0 [7,0; 37,0]	14,0 [6,0; 17,0]	0,628
Стартовая доза ГК, мг	30,0 [30,0; 60,0]	30,0 [30,0; 60,0]	30,0 [30,0; 60,0]	0,348
Эутиреоз от начала ГК терапии, дни	30,0 [21,0; 70,5]	21,0 [14,0; 28,0]	71,0 [44,0; 102,0]	0,638
Длительность приема ГК, дни	104,0 [83,0; 151,0]	85,0 [76,0; 102,0]	143,5 [114,0; 180,0]	0,932
АМИТ ₂ _{клинич} , дни	90,0 [67,5; 119,5]	76,0 [53,5; 102,5]	102,0 [87,0; 143,0]	<0,001
АМИТ ₂ _{лаб} , дни	64,0 [40,5; 90,0]	44,0 [28,5; 66,0]	78,0 [64,0; 114,0]	<0,001
Клин-лаб, дни	20,0 [14,0; 30,0]	20,5 [14,0; 36,5]	20,0 [14,0; 30,0]	0,836
Повторная волна деструкции, n (%)	11 (17,5)	–	11 (35,5)	<0,001
Рецидив, n (%)	10 (15,9)	7 (21,9)	3 (9,7)	0,295
<p>Примечание: NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; Ам – амиодарон; АМИТ₂ – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; АМИТ₂_{клинич} – длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов; АМИТ₂_{лаб} – длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов; АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона; АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; ГК – глюкокортикоиды; ГК_{клинич}АМИТ₂ – время от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ГК_{лаб}АМИТ₂ – время от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; IZ_{99mTcO4} – индекс захвата технеция-99м-пертехнетата; ИМТ – индекс массы тела; клин-лаб – интервал между возникновением клинических симптомов и лабораторным подтверждением тиреотоксикоза; НРС – нарушение ритма сердца; ППТ – площадь поверхности тела; свТ₃ГК – уровень свободного трийодтиронина при назначении глюкокортикоидов; свТ₃ГК_{2нед} – уровень свободного трийодтиронина через 2 недели терапии; свТ₃ГК_{1мес} – уровень свободного трийодтиронина через 1 месяц терапии; свТ₃↓ГК – уровень свободного трийодтиронина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ₃макс – максимальное регистрируемое значение свободного трийодтиронина; свТ₃манifest – уровень свободного трийодтиронина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ₄ГК – уровень свободного тироксина при назначении глюкокортикоидов; свТ₄ГК_{2нед} – уровень свободного тироксина через 2 недели терапии; свТ₄ГК_{1мес} – уровень свободного тироксина через 1 месяц терапии; свТ₄↓ГК – уровень свободного тироксина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ₄макс – максимальное регистрируемое значение свободного тироксина; свТ₄манifest – уровень свободного тироксина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ₄макс/свТ₃макс – соотношение максимальных значений свободного тироксина к свободному трийодтирону; свТ₄манifest/свТ₃манifest – соотношение значений свободного тироксина к свободному трийодтирону при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; СД₂ – сахарный диабет 2 типа; СКФСКD-EPI – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек); ТТГ – тиреотропный гормон; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСН_{нФВЛЖ} – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; ЩЖ – щитовидная железа; эутиреоз от начала терапии ГК – время достижения эутиреоза от начала терапии глюкокортикоидами.</p> <p>Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и интерквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]).</p>				

В качестве ГК терапии пациенты получали преднизолон, только в одном случае – метилпреднизолон в эквивалентной дозе. Не было различий между группами по уровню свТ₄ при назначении ГК, а также по времени от возникновения

клинической симптоматики и лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до начала терапии ГК. Статистически значимое снижение значений свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне терапии наблюдалось на каждом временном интервале контроля (Рисунок 18). Через 2 недели терапии ГК эутиреоз был достигнут у 11/63 (17,5%) пациентов, $p_{свТ4ГК-свТ4ГК2нед} < 0,001$, $p_{свТ3ГК-свТ3ГК2нед} < 0,001$; еще через 2 недели – у 22/63 (34,9%), $p_{свТ4ГК2нед-свТ4ГК1мес} = 0,001$, $p_{свТ3ГК2нед-свТ3ГК1мес} = 0,032$. Таким образом через 1 месяц эутиреоз был достигнут у 33/63 (52,4 %) пациентов, $p_{свТ4ГК-свТ4ГК1мес} < 0,001$, $p_{свТ3ГК-свТ3ГК1мес} < 0,001$. У 11/63 (17,4%) пациентов достижение эутиреоза произошло в течение 60 дней терапии ГК, 9/63 (14,3%) – 90 дней и у 10/63 (15,9%) – более 90 дней.

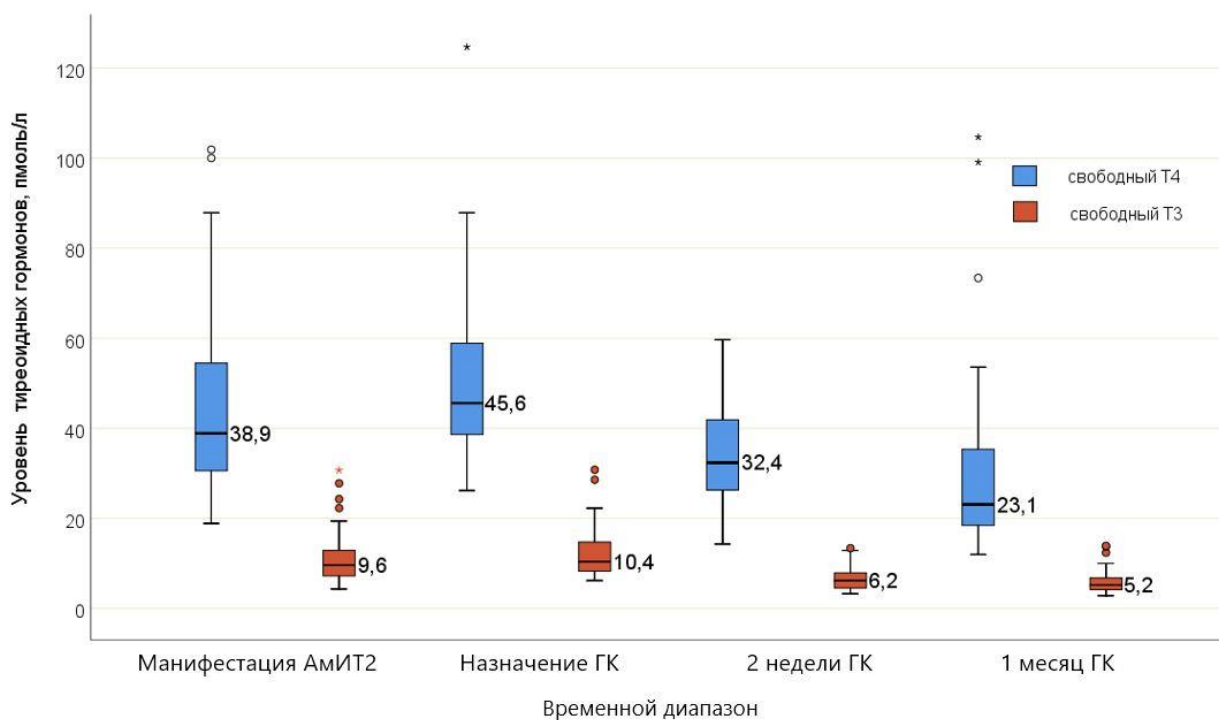


Рисунок 18 – Динамика уровней свободных фракций тиреоидных гормонов у пациентов сочетанного когортного исследования на фоне терапии глюкокортикоидами

Значимых корреляционных связей между временем достижения эутиреоза с ИМТ, суточной и кумулятивной дозой амиодарона, длительностью его приема, уровнями свободных фракций тиреоидных гормонов при манифестации и назначении ГК, временным интервалом от возникновения клинической

симптоматики до назначения ГК, не выявлено. Время достижения эутиреоза коррелировало с возрастом ($\rho=-0,271$; $p=0,032$), объемом щитовидной железы по данным УЗИ ($\rho=0,361$; $p=0,004$) и скорректированным на площадь поверхности тела ($\rho=0,304$; $p=0,015$). Зависимость подтверждена методом парной линейной регрессии только для возраста (коэффициент регрессии $B=-1,3$, $R=0,302$, $R^2=0,091$; $p=0,016$): увеличение возраста на 1 год предполагало уменьшение времени достижения эутиреоза на 1,3 дня. При оценке возможности применения возраста в качестве предиктора длительного достижения эутиреоза (>30 дней) методом бинарной логистической регрессии статистической значимости не получено ($p=0,104$).

Не выявлено различий по достижению эутиреоза в течение 30 дней в зависимости от времени назначения ГК (менее или более 30 дней от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза) – логранговый критерий Мантела – Кокса 0,328 (Рисунок 19).

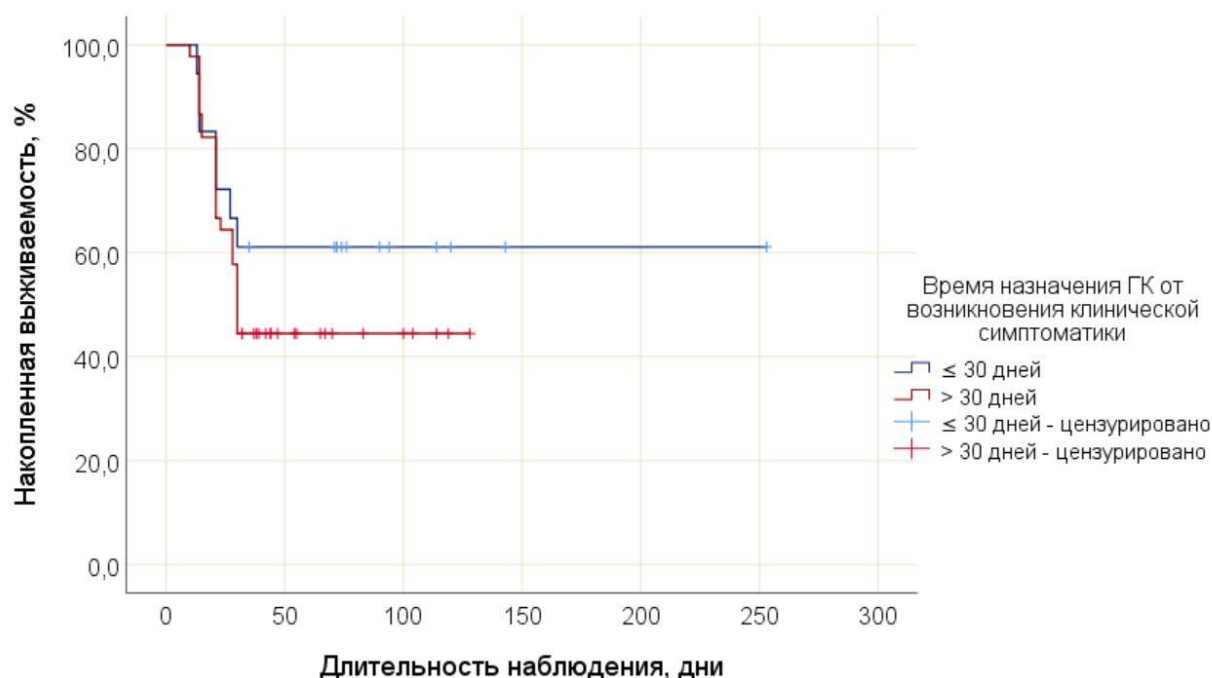


Рисунок 19 – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая достижение эутиреоза в течение 30 дней у пациентов сочетанного когортного исследования в зависимости от времени назначения терапии глюкокортикоидами

Статистически значимого различия по длительности АмИТ2 в зависимости от времени назначения ГК не отмечено (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,220). Медиана срока длительности тиреотоксикоза в общей когорте составила $120,0 \pm 18,9$ (95% ДИ: 82,9–157,1), среднее время – $137,7 \pm 11,0$ (95% ДИ: 116,1–159,2): при назначении ГК ≤ 30 дней от начала клинической симптоматики медиана составила $104,0 \pm 9,6$ (95% ДИ: 85,1–122,9), средний срок – $123,2 \pm 17,8$ (95% ДИ: 88,4–158,0) дня; при назначении ГК >30 дней от возникновения клинической симптоматики медиана составила $137,0 \pm 17,9$ (95% ДИ: 101,9–172,1), средний срок – $144,2 \pm 13,6$ (95% ДИ: 117,5–170,8) дня (Рисунок 20).

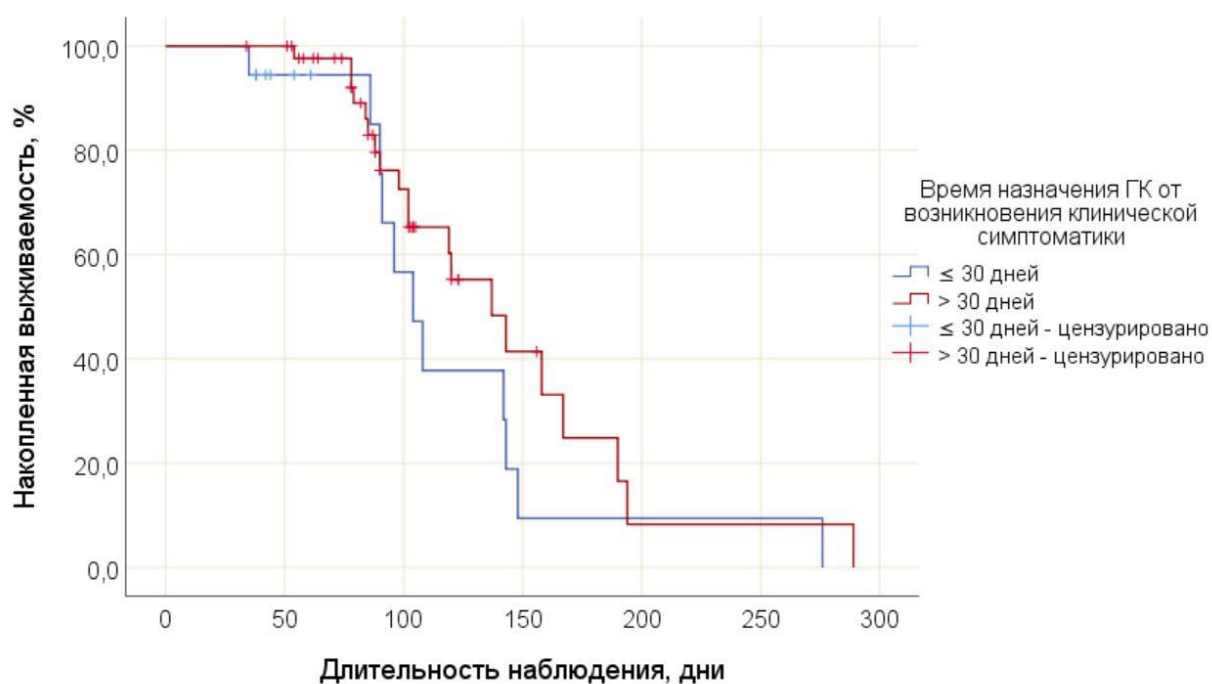


Рисунок 20 – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая длительность тиреотоксикоза у пациентов сочетанного когортного исследования пациентов с отсроченным достижением эутиреоза (>30 дней) в зависимости от времени назначения терапии глюкокортикоидами

Поиск факторов риска отсроченного достижения эутиреоза проводился в подгруппах: до 30 дней включительно и более 30 дней, до 60 дней включительно и более 60 дней, до 90 дней включительно и более 90 дней. Факторами риска достижения эутиреоза более 60 дней были: возраст (ОШ 0,944, 95% ДИ: 0,891–1,000; $R^2=0,092$; $p=0,049$), объем щитовидной железы по результатам УЗИ (ОШ

1,106, 95% ДИ: 1,016–1,205; $R^2=0,135$; $p=0,020$), объем щитовидной железы, скорректированный на площадь поверхности тела (ОШ 1,184, 95% ДИ: 1,010–1,389; $R^2=0,105$; $p=0,037$), наличие повторных волн деструкции (ОШ 45,0, 95% ДИ: 5,0–403,6; $R^2=0,444$; $p=0,001$). Статистическая значимость в многофакторной модели бинарной логистической регрессии подтверждена только для наличия повторных волн деструкции и объема щитовидной железы по данным УЗИ ($R^2=0,522$, $p<0,001$). Пороговое значение для объема щитовидной железы составило 21,3 мл (AUC $0,681\pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,568–0,793; $p=0,003$; чувствительность 63,2%, специфичность 77,3%). При достижении эутиреоза более 90 дней – наличие повторной волны деструкции (ОШ 23,9, 95% ДИ: 4,378–130,7; $R^2=0,408$; $p<0,001$). Подтверждения значимости влияния объема щитовидной на время достижения эутиреоза более 30 и 90 дней не получено ($p=0,077$ и $p=0,078$ соответственно).

Волнообразное течение АМИТ2 отмечено у 11/63 (17,5%) пациентов. Время возникновения повторной волны деструкции от начала клинической симптоматики составило 96,0 [74,5; 110,0] дня, от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза – 52,0 [40,0; 67,0] дня, от назначения ГК – 45,0 [33,0; 53,5] дня. Максимальные значения свободных фракций тиреоидных гормонов: свТ4 44,9 [39,6; 71,3] пмоль/л, свТ3 9,1 [7,4; 9,4]. Единственным предиктором возникновения повторной волны деструкции был возраст (ОШ=0,901, 95% ДИ: 0,834–0,974; $R^2=0,230$, $p=0,025$): увеличение возраста на 1 год уменьшало шансы в 1,1 раз. Пороговым значением стал возраст ≤ 54 лет (AUC $0,774\pm 0,078$ с 95% ДИ: 0,620–0,927; $p=0,005$; чувствительность 72,7%, специфичность 70,5%) (Рисунок 21).

Поиск факторов длительного течения АМИТ2 (более 90 дней) значимых результатов не дал.

Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальному значению тиреоидных гормонов. У 14 (22,2%) пациентов наблюдалось легкое течение АМИТ2 (свТ4<40 пмоль/л, свТ3<10 пмоль/л), 41 (65,1%) – умеренное (свТ4 40–80 пмоль/л, свТ3 10–20 пмоль/л), 8 (12,7%) – тяжелое (свТ4>80 пмоль/л, свТ3>20 пмоль/л). Подгруппы тяжелого и нетяжелого течения различались по возрасту ($p=0,016$), объему щитовидной железы по данным УЗИ ($p=0,002$) и скорректированному на

площадь поверхности тела ($p=0,008$). При оценке предикторов статистически значимыми были: возраст (ОШ 0,915, 95% ДИ: 0,848–0,986, $p=0,021$) и объем щитовидной железы по данным УЗИ (ОШ 1,136, 95% ДИ: 1,031–1,253, $p=0,010$). Пороговые значения определены с помощью метода ROC-кривых: для возраста ≤ 54 лет (AUC $0,742 \pm 0,085$ с 95% ДИ: 0,575–0,909; $p=0,016$; чувствительность 70,0%, специфичность 66%); для объема щитовидной железы $\geq 21,3$ мл (AUC $0,814 \pm 0,054$ с 95% ДИ: 0,708–0,921; $p=0,002$; чувствительность 80,0%, специфичность 73,6%). Диагностическая значимость полученной прогностической модели: AUC $0,845 \pm 0,060$ с 95% ДИ: 0,727–0,963; $p=0,001$, пороговое значение функции в точке cut-off составило 0,150. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу тяжелого течения АмИТ2, чувствительность – 80,0%, специфичность – 73,6% (Рисунок 22).

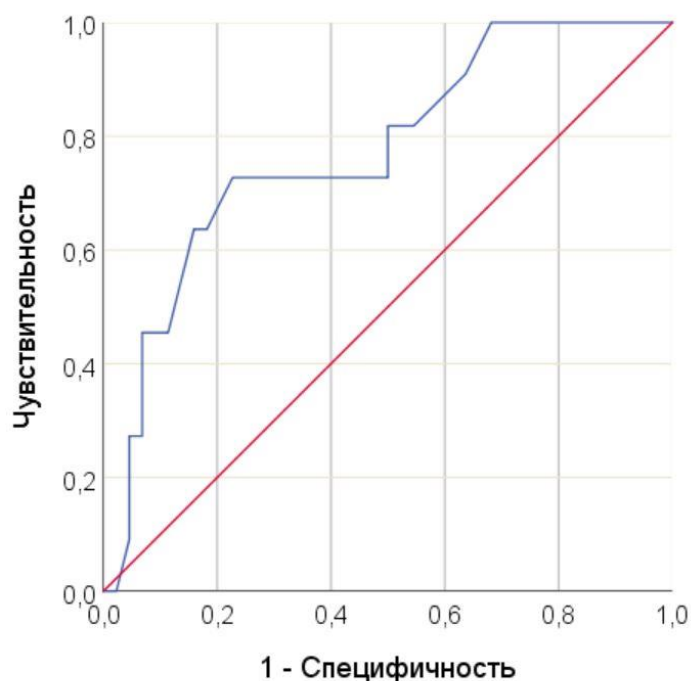


Рисунок 21 – ROC-кривая вероятности развития повторной волны деструкции при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа в зависимости от возраста у пациентов сочетанного когортного исследования

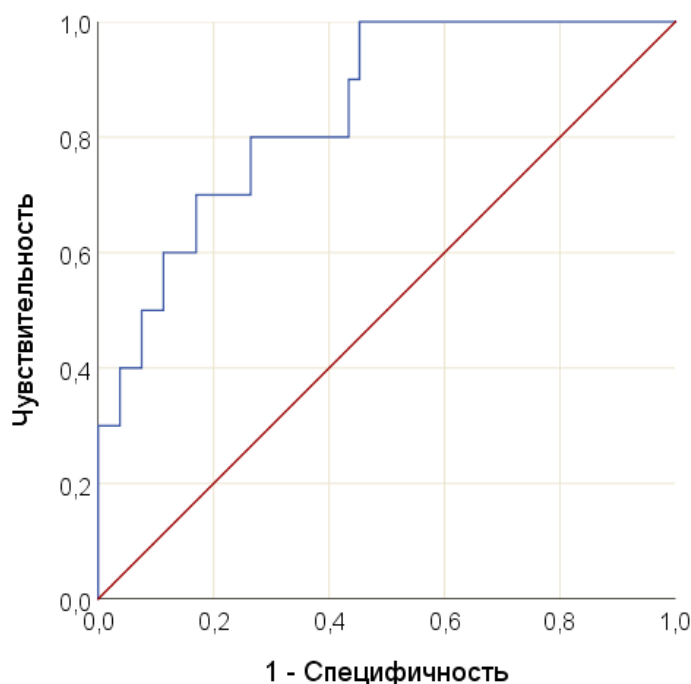


Рисунок 22 – ROC-кривая вероятности тяжелого течения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа в зависимости от возраста и объема щитовидной железы у пациентов сочетанного когортного исследования

При дальнейшем наблюдении рецидив АМИТ2 отмечен у 8/63 (12,7%) пациентов. В 5 случаях – на фоне снижения дозы ГК (7,5 [5,0; 12,5] мг/сут), 3 случаях – через 55,0 [35,0; 67,0] дня после отмены ГК. Длительность тиреотоксикоза составила 25,0 [14,0; 42,0] дня, средние значения свТ4 40,0 [29,6; 49,4] пмоль/л, свТ3 6,35 [5,6; 10,3] пмоль/л. В 2/8 (25%) случаях сохранялась принимаемая доза ГК, проводилось более медленное ее снижение до отмены, в 4/8 (50%) случаев осуществлялся возврат к стартовой дозе ГК и в 2/8 (25%) терапия ГК не возобновлялась. Статистически значимым фактором риска развития рецидива АМИТ2 был возраст (ОШ=0,911, 95% ДИ:0,839–0,989; $R^2=0,177$, $p=0,026$): увеличение возраста на 1 год уменьшало шансы в 1,1 раз. При оценке порогового значения: для возраста ≤ 54 лет чувствительность составила 50,0%, специфичность 63,8%, для возраста ≤ 56 лет чувствительность 62,5%, специфичность 61,7% (AUC $0,729 \pm 0,088$ с 95% ДИ: 0,556–0,902; $p=0,040$) (Рисунок 23).

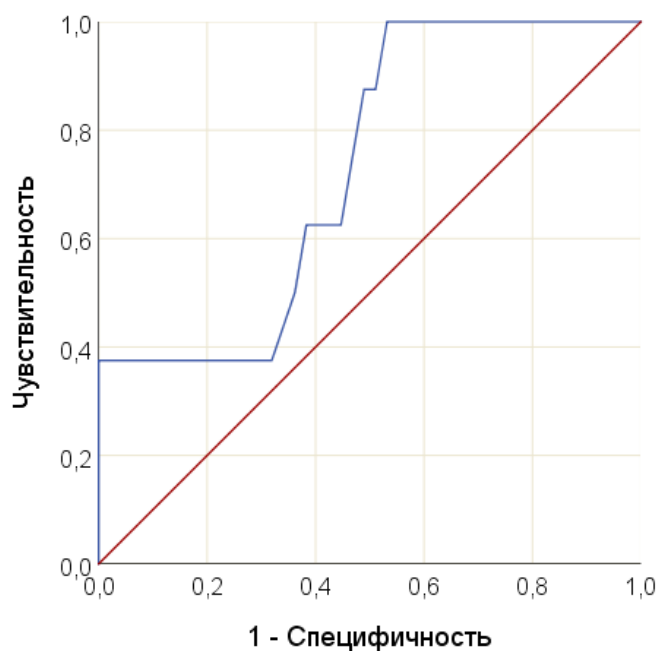


Рисунок 23 – ROC-кривая вероятности развития рецидива при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа в зависимости от возраста у пациентов сочетанного когортного исследования

Транзиторный гипотиреоз отмечен у 21/63 (33,3%) пациентов продолжительностью 23,0 [13,0; 26,0] недели и средним уровнем ТТГ 6,5 [5,1; 10,4] мкМЕ/мл (минимум 4,73, максимум 20,0 мкМЕ/мл). Через 12 месяцев после перенесенного АМИТ2 уровень ТТГ составил 2,98 [2,6; 3,8] мкМЕ/мл. Субклинический гипотиреоз в исходе АМИТ2 наблюдался у 6 (9,5%) пациентов с максимальным значением ТТГ до 6,8 мкМЕ/мл.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Распространенность, сроки и предикторы развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа

Данное проспективное когортное исследование было направлено на изучение распространенности и факторов риска развития АмИТ2 у пациентов с подтвержденным эутиреозом до начала терапии амиодароном, проживающих в районе легкого и умеренного йодного дефицита (медианная концентрация йода в моче в Москве – 67,0 мкг/л, в Московской области – 52,5 мкг/л) [112, 113]. В полученной структуре амиодарон-индуцированной дисфункции отмечено преобладание АмИТ2. В представленной выборке за период наблюдения 1–4,6 лет частота развития тиреотоксикоза составила 23,4% (29/124) с учетом субклинических форм (5,6% (7/124)), что соответствует высоким значениям диапазона, встречаемого в научных публикациях [45, 47, 77, 115]. АмИТ1 в нашем исследовании развился только у двух пациентов (1,6%): в одном случае – субклинический вариант, через 6 месяцев от начала терапии у пациента с исходно низкорезервным значением ТТГ (0,94 мкМЕ/мл), многоузловым зобом и отсутствием гиперваскуляризации при доплерографии. Длительность приема препарата составила 1 месяц, замена произведена по кардиологическим показаниям. По результатам сцинтиграфии выявлены очаги гиперфиксации пертехнетата (индекс захвата 2,8%), в дальнейшем пациенту выполнена радиоiodтерапия. Во втором случае у пациентки с интактной щитовидной железой через 6 месяцев развилась болезнь Грейвса, в течение 1,5 лет проводилась тиреостатическая терапия тиамазолом с сохранением ремиссии в течение последующего двухлетнего периода наблюдения, прием амиодарона продолжался по кардиологическим показаниям. Частота амиодарон-индуцированного гипотиреоза составила 19,4% (24/124), сопоставима с предыдущими российскими исследованиями 19,2–19,5% [51, 53]. Манифестная форма гипотиреоза, потребовавшая назначение левотироксина зарегистрирована в 4,8% (6/124) случаев.

Влияние йодного статуса на превалирование АмИТ (йододефицитные регионы) или АмИГ (регионы с адекватным потреблением йода) дискуссионно. Согласно различным исследованиям отмечается сходная частота АмИТ в йододефицитных 6,9–20,5% [44, 45, 47] и районах с достаточным обеспечением йода 5,8–30% [29, 78, 116], что предполагает преобладание других патогенетических механизмов (изменение ауторегуляции щитовидной железы, прямой цитотоксический эффект на тиреоциты, полиморфизм генов, участвующих в биосинтезе и метаболизме тиреоидных гормонов) [26, 117].

Отраженная в публикациях частота развития АмИТ в течение первого года приема амиодарона 4,0–5,8% [31, 44, 77] сопоставима с результатами нашего исследования – 4,8% (6/124). Выявленная высокая частота АмИТ2 наиболее вероятно обусловлена отбором пациентов на терапию препаратом (определение исходной функциональной и структурной патологии щитовидной железы, строгие критерии включения), проспективным характером исследования, частотой проводимого мониторинга (сокращение интервала оценки тиреоидного профиля с 6 до 3 месяцев).

Несмотря на внушительные выборки в ретроспективных исследованиях иностранных коллег данные о распространенности АмИТ2 достаточно скудные, в большинстве работ представлены обобщенные результаты, отсутствует разделение по типам АмИТ [45, 46, 79, 115, 118]. Зарегистрированная частота манифестного АмИТ2 варьирует от 5,8 до 18,3% [29, 44, 77]. Возможно занижение данных истинной распространенности АмИТ2 обусловлено ретроспективным характером исследований. Отсутствие активного регулярного мониторинга функции щитовидной железы приводит к потере части информации – пропуску субклинических и вариантов легкого, реже умеренного течения в связи с нередкой стертой клинической картиной, отсутствием классических симптомов тиреотоксикоза (антиадренергическая активность амиодарона и его блокирующее влияние на конверсию Т4 в Т3), доминированием сердечно-сосудистых расстройств (рецидивирование нарушений ритма сердца, учащение ангинозных приступов, появление или усиление признаков хронической сердечной недостаточности) и

психоэмоциональной лабильности, не всегда выражена корреляция между уровнями циркулирующих тиреоидных гормонов и клинической тяжестью тиреотоксикоза [31, 118, 119].

Анализ структуры имеющихся российских ретроспективных исследований случай–контроль показывает включение значительного количества пациентов со структурными изменениями щитовидной железы (50–62,5%), отсутствием данных доплерографии до назначения амиодарона [54, 120, 121], возможно с латентными нарушениями функции (исходный уровень ТТГ $1,9 \pm 0,1$ (0,19–4,5)) [122] и соответствующее превалирование АМИТ1. Распространенность АМИТ2 составила 1,7–9,0% [53, 115, 122]. Существующие проспективные исследования с частым мониторингом тиреоидного профиля характеризуются небольшой выборкой (до 50 человек), недлительным периодом наблюдения (6–12 месяцев) [120, 122], которого недостаточно для представления об истинной распространенности АМИТ2 в связи с нелинейным ее изменением с течением времени, достижением максимума ко 2–3 году и снижением до очень низких показателей после 5 года приема амиодарона [30, 47, 77]. Медиана развития АМИТ2 в нашем исследовании 92,0 [69,0; 116,0] сопоставима с результатами Bogazzi F. с соавт. $26,1 \pm 24$ месяцев [50]; Tomisti L. с соавт. $28,7 \pm 16,1$, 95% ДИ 27–32 месяцев [47]; среднее время бессобытийной выживаемости $150,2 \pm 12,6$ (95% ДИ: 125,5–175,0) недели с результатами Takeuchi D. с соавт. 39 месяцев (диапазон 18–110) [77].

Преобладание в структуре АМИТ тиреотоксикоза 2 типа было продемонстрировано Bogazzi F. с соавт.: в ретроспективной выборке 215 пациентов увеличение среднегодового числа новых случаев АМИТ2 за 27-летний период с 2,4 до 12,5, составляя 89% случаев АМИТ, изменение АМИТ1 с 3,6 в начале периода исследования до 2,5 в последующие годы [50]; Tomisti L. с соавт. в когорте, включавшей 200 пациентов, 79% случаев АМИТ [47]; Takeuchi D. С соавт. при наблюдении 131 пациента все случаи АМИТ были обусловлены деструкцией щитовидной железы [77] и другими авторами [51–53].

Неожиданная, непредсказуемая манифестация тиреотоксикоза без предшествующего субклинического нарушения функции щитовидной железы [45,

46] имела отражение и в нашей выборке, у 7/29 (24,1%) пациентов развитие тиреотоксикоза произошло между интервалами динамического контроля тиреоидного профиля. Умеренное и тяжелое течение тиреотоксикоза отмечалось у трети пациентов – 31,0% (9/29). Зарегистрированные максимальные значения свободных фракций тиреоидных гормонов сопоставимы с данными Tomisti L. с соавт. $41,7 \pm 16,4$ и $10,2 \pm 5,2$ пг/мл [47]; Takeuchi D. С соавт. $8,02$ ($2,61-19,2$) пг/мл и $4,82$ ($2,21-7,77$) нг/дл [77] для свТ4 и свТ3 соответственно. Клиническую значимость субклинического тиреотоксикоза необходимо учитывать в когорте тяжелых коморбидных пациентов, в связи с увеличением риска нежелательных сердечно-сосудистых событий [23, 49, 123].

Молодой возраст как предиктор АмИТ указывается в значительном количестве исследований [28, 29, 43, 53, 124]. Точные пороговые значения были определены лишь в двух: Uchida T. с соавт. – менее 63,5 лет, чувствительность 70,3%, специфичность 69,2% (225 пациентов) [29] и Ahmed S. с коллегами – менее 62 лет (303 пациента) [32]. В нашей выборке также подтверждена зависимость развития АмИТ2 от возраста, разделяющим значением стал менее или равный 60 лет.

Липофильностью и концентрационно-зависимой цитотоксичностью амиодарона объясняется высокий риск развития АмИТ при низком ИМТ. Stan M. с коллегами при разработке индекса прогнозирования риска АмИТ у пациентов с врожденным пороком сердца в качестве предиктора определен $\text{ИМТ} < 21 \text{ кг/м}^2$ [30]. В нашем исследовании статистическая значимость получена при более высоком значении $\text{ИМТ} \leq 26,6 \text{ кг/м}^2$.

Тяжесть ХСН (II–III ФК NYHA), порока сердца предполагает усиление роли хронической гипоксии в клиническом развитии АмИТ2 в дополнении к непосредственному цитотоксическому действию амиодарона [118]. Однако эти факторы не оказались значимыми в нашей выборке, вероятно в связи с низкой репрезентативностью данных нарушений в представленной когорте, достаточной компенсацией имеющейся сердечно-сосудистой патологии у большей части пациентов. Наличием хронического воспалительного процесса в миокарде, при

котором повышается восприимчивость к окислительному стрессу, вызванному приемом амиодарона [48], можно объяснить большую частоту развития АмИТ2 при миокардите. Не наблюдалось кумулятивное дозозависимое увеличение частоты тиреотоксикоза [125], как и "доза–эффект" у пациентов с ХСН [76]. Патогенетическая взаимосвязь высокой частоты АмИТ с гипотиреозом, развившимся на фоне терапии амиодароном остается неясной [125], также не прослеживалась в нашей выборке.

4.2 Эффективность различных вариантов терапии глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа

4.2.1 Ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа

По результатам проведенного ретроспективного исследования у 17 пациентов группы без терапии максимальный уровень свТ4 не превышал 40 пмоль/л (легкое течение), лишь у двух 50,2 и 90,8 пмоль/л; свТ3 (n=11) до 10,1 пмоль/л. Выбор стартовой дозы глюкокортикоидов был обусловлен уровнем свТ4: большая – при умеренном и тяжелом течении АмИТ2. Средняя доза преднизолона 0,5 мг/кг (30–40 мг/сут), а также медиана времени достижения эутиреоза (32 [15,0; 45,5] дня) сопоставимы с результатами итальянских (28–40 дней) [26, 92, 126] и австралийских коллег (32–35 дней) [109]. На фоне терапии преднизолоном отмечалось статистически значимое снижение уровня свТ4 в обеих группах.

По мнению F. Bogazzi, N. Patel с соавторами высокий уровень свТ4 связан с худшим ответом на медикаментозную терапию [26, 127]. В 15–20 % случаев АмИТ2 для достижения эутиреоза требуется более продолжительное время – до 6–8 месяцев [14, 100]. В нашем исследовании различия во времени достижения эутиреоза в группе ГК и комбинированной терапии были статистически значимы, но значимой корреляции с уровнем свТ4 не выявлено. Возможно, это связано с более поздним назначением глюкокортикоидов. Так временной интервал от начала

проявлений клинической симптоматики до назначения ГК в группе комбинированной терапии составил 50,5 [32,5; 75,0] дня по сравнению с 35,0 [26,5; 52,0] дня в группе ГК, значимость времени назначения ГК для терапевтического ответа подтвердилась с помощью логрангового критерия Мантела – Кокса. Полученные медианы длительности тиреотоксикоза в этих группах 102,5 [90,0; 122,5] дня (минимум 86, максимум 156) и 78,0 [46,0; 95,0] дня (минимум 38, максимум 123) соответственно, сопоставимы с результатами F. Vogazzi, M. Isaacs, D. Carpellani с соавторами: 35–180 дней [26, 109, 128].

В ретроспективных исследованиях N. Patel, D. Conen с соавторами не выявлено различий по времени нормализации уровней свободного Т4 и ТТГ у пациентов в зависимости от того, получали они терапию преднизолоном или нет [22, 127]. В связи с этим возникает вопрос, действительно ли преднизолон изменяет естественное течение заболевания, т. е. сокращает время достижения эутиреоза. В нашем исследовании при сравнении групп по длительности тиреотоксикоза на временном графике статистически значимых различий не получено, однако тяжесть заболевания была более выраженной в группе комбинированной терапии. Возможно, истинные максимальные значения свТ4 были известны не у всех пациентов группы без терапии. Наличие ГК терапии не явилось предиктором и в нашей многофакторной прогностической модели. Данный вопрос требует дальнейшего изучения. Интерес вызывает и информация о дозозависимом эффекте ГК при АмИТ2, применение высоких доз парентеральных форм ГК, подобных исследований крайне мало, проведены на малых выборках, полученные результаты противоречивы [24, 25].

По данным проспективного исследования F. Vogazzi с соавторами уровень свТ4 более 50 пг/мл и объем щитовидной железы более 12 мл/м² значительно увеличивают время достижения эутиреоза, несмотря на проводимую ГК терапию. Разрушение большего объема паренхимы приводит к более высоким значениям свТ4 и увеличивает длительность тиреотоксикоза [26]. Однако мы не можем предположить какой процент этого объема будет вовлечен в деструктивный процесс в каждом конкретном случае. Превышение объема щитовидной железы в нашем

исследовании отмечено у одного пациента в группе ГК – 28 мл, двух пациентов в группе комбинированного лечения – 25,3 и 29,9 мл и трех в группе без терапии – 29,3, 64,8 и 84 мл. При этом он не коррелировал с максимальными значениями тиреоидных гормонов. В группе без терапии 2 пациентки со смешанным зобом 64,8 и 84 мл вызывали сомнения по поводу наличия смешанной формы АмИТ. Однако в обоих случаях отмечено преобладание повышения свТ4 (максимальные значения 37,4 и 36,5 пмоль/л соответственно) над свТ3 (до 7,0 пмоль/л), низкий уровень АТ-рТТГ, снижение эхогенности, отсутствие гиперваскуляризации паренхимы и узловых образований (с множественными полостными включениями), низкий захват $^{99m}\text{TcO}_4$ по данным сцинтиграфии, что позволило классифицировать тиреотоксикоз в АмИТ2. Сцинтиграфия ^{99m}Tc -sestaMIBI не проводилась. Прогностическим фактором ответа на ГК терапию в нашем исследовании оказался возраст.

Деструктивные формы тиреотоксикоза не сопровождаются увеличением синтеза тиреоидных гормонов и не требуют лечения тионамидами [126, 127]. Обоснование добавления тиреостатических препаратов, заключается в том, что не всегда возможно точно дифференцировать тип АмИТ и, вероятно, наличием смешанных форм [14, 15, 17]. Тем не менее истинный АмИТ2 на сегодняшний день является наиболее распространенной формой тиреотоксикоза [16, 29, 30, 129]. Ретроспективное исследование итальянских коллег продемонстрировало неэффективность применения тионамидов и отсроченное достижение эутиреоза [126]. В нашем исследовании отсутствие дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе у пациентов в группе комбинированной терапии привело к нецелесообразному приему тиамазола, отсроченному назначению ГК.

4.2.2 Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа

Впервые проведена оценка эффективности и безопасности терапии АмИТ2 разными стартовыми дозами таблетированной формы преднизолона. Двукратное увеличение дозы преднизолона не способствовало быстрому достижению эутиреоза и сокращению длительности тиреотоксикоза, не оказывало влияния на частоту повторных волн деструкции и рецидивов. Среди потенциальных прогностических факторов тяжелого и длительного течения тиреотоксикоза выделены возраст, ИМТ и кумулятивная доза амиодарона. Оценки дозозависимого эффекта таблетированных ГК при лечении АмИТ2 ранее не проводилось. Что касается опубликованных к настоящему времени работ других исследователей, то F. Bogazzi и соавт. использовали среднюю стартовую дозу преднизолона – 0,5 мг/кг массы тела (40 [30; 40] мг/сут) [26, 91, 126], M. Isaacs и соавт. – 40 [35; 50] мг/сут [109], и она была хаотична распределена в выборках. Отмечен более ранний подход к снижению дозы ГК: на 0,1 мг/кг каждые 7–15 дней, полная отмена препарата – после достижения эутиреоза [26, 91, 126]. В исследованиях отсутствует описание частоты побочных эффектов ГК, возникновения повторных волн деструкции. Прогностические факторы времени достижения эутиреоза на фоне терапии ГК (зависимость от уровня свТ4 и объема щитовидной железы) отражены в единственном проспективном анализе F. Bogazzi и соавт. [26]. В данной работе особенностью полученной в результате рандомизации выборки была достаточная однородность групп по составу и основным клинико-лабораторным характеристикам, что позволило более полно и точно провести сравнительный анализ эффективности терапии. Разницы между группами по времени достижения эутиреоза выявлено не было. В течение 1 месяца (30 дней) терапии эутиреоз был достигнут у половины пациентов: в группе 30 мг преднизолона – плавно с большей частотой на 3-й и 4-й неделе, в группе 60 мг – на 2-й и 3-й неделе с большей скоростью конверсии свТ3 в первые 2 недели. Медиана времени достижения

эутиреоза 30,0 [21,0; 74,0] дня сопоставима с результатами проведенного ранее ретроспективного исследования (27–51 день) [19] и данными других исследователей (28–40 дней) [26, 91, 126, 127]. Значимость возраста как предиктора терапевтического ответа, выявленную в ретроспективной части работы [19], на данном этапе подтвердить не удалось, прогностическая значимость получена только для ИМТ. Вероятно, это обусловлено меньшими значениями возраста пациентов и вариабельности в выборке. Различий по длительности тиреотоксикоза между группами также не обнаружено. Медиана 89,0 [67,5; 121,5] дня сопоставима с результатами ретроспективной части нашего исследования (78–102,5 дня) [19] и работ других исследователей [26, 109, 128]: 35–180 дней. Установлена статистическая значимость ИМТ и кумулятивной дозы амиодарона как факторов, влияющих на длительность АмИТ2, возраста ≤ 54 лет – как предиктора тяжелого течения тиреотоксикоза. Так же, как и в ретроспективной части работы [19], взаимосвязь уровня свТ4 и объема щитовидной железы с ответом на медикаментозную терапию не подтверждена.

4.2.3 Факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа

Ориентиром для проведенного исследования служили работы F. Bogazzi [26, 93, 100, 126] и M. Isaacs с соавт. [109]. Они представлены выборками от 6 до 57 пациентов со средним значением возраста от $59,8 \pm 3,1$ до $66,9 \pm 13$ лет с максимальным диапазоном 37–94 года. Пациенты в нашем исследовании были несколько моложе $57,0$ [50,5; 62,5] лет, диапазон возраста составил 31–80 лет. Значения свободных фракций тиреоидных гормонов при лабораторном подтверждении АмИТ2: $40,0$ [31,6; 59,8] пмоль/л и $35,1 \pm 4,1$ – $50,5 \pm 23,2$ пмоль/л для свТ4, $9,8$ [7,3; 13,3] пмоль/л и $9,0 \pm 1,2$ – $11,2 \pm 3,4$ пмоль/л для свТ3; кумулятивной дозы амиодарона $148,4$ [100,1; 213,5] г и 132 ± 106 – $202,8 \pm 153,6$ г [26, 93, 100, 109, 126]; объема щитовидной железы по данным УЗИ $19,2$ [15,5; 23,1] мл и $15,4 \pm 4,6$ – $19,7 \pm 8,2$ мл [93, 100, 126], скорректированного на площадь поверхности тела [8,3;

11,2] мл/м² (диапазон 4,0–21,5 мл/м²) и $9,4 \pm 4,7$ мл/м² (диапазон 3,5–31,4 мл/м²) [26]; ИМТ $25,9$ [24,0; 29,5] кг/м² и $24,7 \pm 3,1 - 25,1 \pm 3,7$ кг/м² [93, 126] были сопоставимы.

Вариабельность применяемой стартовой дозы преднизолона в исследованиях коллег составила: 30 мг/сут [100], 0,5 мг/кг массы тела – 40 [30; 40] мг/сут) [26, 93, 126] и 40 [35; 50] мг/сут [109]. Отсутствие различий по времени достижения эутиреоза при использовании разных стартовых доз преднизолона, полученное в проспективном рандомизированном исследовании [13], позволило объединить всех пациентов в одну когорту для оценки факторов отсроченного ответа на терапию ГК, стартовая доза составила 30,0 [30,0; 60,0] мг/сут.

Статистически значимое снижение уровней свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне терапии ГК отмечалось во всех работах. Медиана времени достижения эутиреоза в нашем исследовании 30,0 [21,0; 70,5] дня сопоставима с результатами других авторов $27,2 \pm 7,5 - 47$ [35,0–61,0] дня [26, 100, 109, 126]. Частота отсроченного ответа на терапию ГК была также соизмеримой: длительное достижение эутиреоза (более 90 дней) наблюдалось в 15,9% случаев по сравнению с 16–24% в публикациях [26, 126].

Корреляция терапевтического ответа с временным интервалом от возникновения клинической симптоматики до назначения ГК, описанная в ретроспективном исследовании [19] подтверждена не была. В работах F. Bogazzi, N. Patel и соавт. высокий уровень свТ4 был сопряжен с длительным ответом на медикаментозную терапию [126, 127]. Прогностические факторы длительности тиреотоксикоза на фоне терапии ГК отражены в единственном проспективном исследовании F. Bogazzi и соавт.: быстрое достижение эутиреоза (в течение ≤ 30 дней) регистрировали при значении свТ4 менее 50 пг/мл и объеме щитовидной железы менее 12 мл/м² [26]. Данная взаимосвязь не подтверждалась в проведенных ретроспективном анализе [19], проспективном рандомизированном исследовании [13] и сочетанном когортном исследовании на меньшей выборке [27]. Прогностическим фактором времени достижения эутиреоза на терапии ГК, как и в ретроспективной части работы [19], оказался возраст. Взаимосвязь уровня свТ4 с

ответом на медикаментозную терапию не подтверждена. Исследование на большей выборке позволило выявить влияние объема щитовидной железы при достижении эутиреоза более 60 дней. Подтверждения значимости во временные периоды более 30 и 90 дней не получено. Объяснением может служить возникновение повторных волн деструкции во временном интервале 52,0 [40,0; 67,0], минимум 28, максимум 93 дня от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза и 45,0 [33,0; 53,5] дня от назначения терапии ГК. Вероятно, необходимым условием для их развития является достаточный объем щитовидной железы. К сожалению, пока мы не можем прогнозировать процент объема щитовидной железы, который будет вовлечен в деструктивный процесс в каждом конкретном случае. Единственным предиктором развития повторных волн деструкции был более молодой возраст пациента [27], пороговое значение в данной выборке составило ≤ 54 лет. Волнообразное течение АмИТ2 отмечалось у 11/31 (35,5%) пациентов с отсроченным достижением эутиреоза. Прогностическими факторами тяжелого течения АмИТ2 был возраст ≤ 54 лет и объем щитовидной железы $\geq 21,3$ мл. Пороговое значение возраста было аналогичным полученному в проспективном рандомизированном исследовании [13], расширение выборки не повлияло на результат.

Частота рецидивов тиреотоксикоза была соизмерима с исследованиями других авторов (15–20%), несмотря на иной алгоритм снижения дозы преднизолона: на 0,1 мг/кг каждые 7–15 дней, отмену препарата после достижения эутиреоза [26, 126]. Статистически значимым фактором риска развития рецидива АмИТ2 в нашей работе был возраст.

Описания повторных волн деструкции, исходов АмИТ2 в рассматриваемых работах не найдено. Большинство случаев снижения функции щитовидной железы после перенесенного АмИТ2 носили транзиторный характер, стойкое снижение – субклинический гипотиреоз отмечен лишь у 10% пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с АмИТ2, подверженных высокому риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, остается сложной и важной клинической задачей. Для выбора оптимальной тактики необходима возможность прогнозирования длительности тиреотоксикоза, краткосрочности терапевтического ответа, частоты и тяжести проявлений побочных эффектов терапии, скорости прогрессирования имеющегося сердечно-сосудистого заболевания.

Данная исследовательская работа представляет собой комплексный подход к изучению проблемы. Выделенная комбинация клинических предикторов (возраст, индекс массы тела, время от начала терапии амиодароном) позволяет быстро и доступно оценить индивидуальный риск развития АмИТ2 уже на этапе выбора антиаритмической терапии, определить необходимый алгоритм мониторинга функции щитовидной железы. Впервые проведена оценка эффективности разных стартовых (30 и 60 мг/сут) доз таблетированной формы преднизолона. Отсутствие преимущества по достижению ремиссии АмИТ2 и большая выраженность побочных явлений при использовании высоких доз, позволили обосновать применение стартовой дозы преднизолона не более 30 мг/сут в качестве оптимального варианта лечения при умеренном и тяжелом течении АмИТ2. Описаны особенности клинической картины (волнообразное, рецидивирующее течение), частота транзиторных и стойких нарушений функции щитовидной железы после перенесенного АмИТ2. В выделенном спектре потенциальных предикторов тяжелого и длительного течения АмИТ2, отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами, впервые получена статистическая значимость для возраста, определено его пороговое значение.

Ограничения исследования связаны с неполным набором данных ретроспективной составляющей, необходимостью повышения диагностической эффективности полученных прогностических моделей.

ВЫВОДЫ

1. В структуре дисфункции щитовидной железы, вызванной приемом амиодарона, АмИТ2 является преобладающим вариантом с частотой 23,4% и медианой срока развития $144,0 \pm 21,7$ недели (95% ДИ: 101,4–186,6); его наиболее значимыми предикторами являются возраст ≤ 60 лет, индекс массы тела $\leq 26,6$ кг/м² и время от начала терапии амиодароном $\geq 75,5$ недель.

2. Оптимальным вариантом лечения при умеренном и тяжелом течении АмИТ2 является терапия таблетированными глюкокортикоидами в средних дозах (около 30 мг/сут эквивалентно преднизолону). Применение тиреостатических препаратов при АмИТ2 нецелесообразно.

3. Применение высоких доз глюкокортикоидов при АмИТ2 не способствует ускорению достижения эутиреоза, при этом сопряжено с большей тяжестью проявлений побочных эффектов.

4. Тяжесть и длительность АмИТ2, отсроченный ответ на терапию глюкокортикоидами сопряжены с возрастом, индексом массы тела, кумулятивной дозой амиодарона и объемом щитовидной железы. Значимыми предикторами тяжелого течения являются возраст ≤ 54 лет, объем щитовидной железы $\geq 21,3$ мл. Отсутствует зависимость между временем достижения эутиреоза и исходным уровнем свободного тироксина.

5. Волнообразное течение АмИТ2 встречается у 25% пациентов, рецидивирующее – в 20% случаев. Возраст ≤ 54 лет – предиктор возникновения повторных волн деструкции.

6. После перенесенного АмИТ2 вероятность транзиторного гипотиреоза достигает 40% случаев, стойкое снижение функции щитовидной железы отмечено лишь у 10% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. К группе повышенного риска по развитию АмИТ2 при назначении амиодарона следует относить пациентов в возрасте до 60 лет с индексом массы тела до 26,6 кг/м².

2. Применение таблетированных форм преднизолона в суточной дозе около 30 мг/сут следует рассматривать как оптимальный вариант терапии при умеренном и тяжелом течении АмИТ2. Применение тиреостатических препаратов при истинном АмИТ2 не рекомендуется.

3. Пациентов в возрасте до 54 лет с отсутствием ожирения, длительным приемом амиодарона и объемом щитовидной железы более 21,3 мл следует рассматривать как группу высокого риска по длительному и более тяжелому течению АмИТ2, а также отсроченному ответу на терапию глюкокортикоидами (более 30 дней).

4. В большинстве случаев снижение функции щитовидной железы после перенесенного АмИТ2 ограничивается субклиническим гипотиреозом, носит транзиторный характер и не требует назначения заместительной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

$^{99m}\text{TcO}_4$ – технеций-99м-пертехнетат

^{99m}Tc -sestaMIBI – технетрил

NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

Ам – амиодарон

АмИГ – амиодарон-индуцированный гипотиреоз

АмИТ – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз

АмИТ1 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа

АмИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа

АмИТ2_{клинич} – длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов

АмИТ2_{лаб} – длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов

АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

ГК – глюкокортикоиды

ГК_{клиничАмИТ2} – время от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов

ГК_{лабАмИТ2} – время от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ИЗ $^{99m}\text{TcO}_4$ – индекс захвата технеция-99м-пертехнетата

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ИМТ – индекс массы тела

Клин-лаб – интервал между появлением клинических симптомов и лабораторным подтверждением тиреотоксикоза

НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия

НРС – нарушения ритма сердца

Объем ЩЖ_{ППТ} – объем щитовидной железы, скорректированный на площадь поверхности тела

ППТ – площадь поверхности тела

свТ3 – свободный трийодтиронин

свТ3_{ГК} – уровень свободного трийодтиронина при назначении глюкокортикоидов

свТ3_{ГК2нед} – уровень свободного трийодтиронина через 2 недели терапии глюкокортикоидами

свТ3_{ГК1мес} – уровень свободного трийодтиронина через 1 месяц терапии глюкокортикоидами

свТ3_{↓ГК} – уровень свободного трийодтиронина при снижении дозы глюкокортикоидов

свТ3_{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного трийодтиронина

свТ3_{манифест} – уровень свободного трийодтиронина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза

свТ4 – свободный тироксин

свТ4_{ГК} – уровень свободного тироксина при назначении глюкокортикоидов

свТ4_{ГК2нед} – уровень свободного тироксина через 2 недели терапии глюкокортикоидами

свТ4_{ГК1мес} – уровень свободного тироксина через 1 месяц терапии глюкокортикоидами

свТ4_{↓ГК} – уровень свободного тироксина при снижении дозы глюкокортикоидов

свТ4_{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного тироксина

свТ4_{манифест} – уровень свободного тироксина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза

свТ4/свТ3_{макс} – соотношение максимальных значений свободных фракций тироксина и трийодтиронина

свТ4/свТ3_{манифест} – соотношение свободных фракций тироксина и трийодтиронина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ_{СКD-EPI} – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек)

ТП – трепетание предсердий

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФТП – фибрилляция и трепетание предсердий

ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСН_{нФВЛЖ} – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

ЩЖ – щитовидная железа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы) / Е. В. Затонская, Г. В. Матюшин, Н. Г. Гоголашвили, Н. Н. Новгородцева // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 3. – С. 5–16.
2. Гетман, С. И. Распространенность нарушений ритма сердца и проводимости среди обратившихся за медицинской помощью к кардиологу на амбулаторном этапе / С. И. Гетман // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 6. – С. 20–28.
3. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 4594.
4. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, [at al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42. – № 5. P. 373–498.
5. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias / K. Ono, Y. K. Iwasaki, M. Akae, [at al.] // Circulation Journal. – 2022. – Vol. 86. – № 11. – P.1790–1924.
6. Lippi, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin // International Journal of Stroke. – 2021. – Vol. 16. № 2. P. 217–221.
7. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии / А. С. Ермолаева, О. А. Бякина, Ю. П. Сыч, Ф. Ю. Копылов, В. В. Фадеев // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. – № 2. – С. 156–165.
8. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, Н. М. Неминуций [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 4600.

9. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. de Riva, [at al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 40. P. 3997–4126.
10. Meta-Analysis Comparing the Relative Risk of Adverse Events for Amiodarone Versus Placebo / M. Ruzieh, M. K. Moroi, N. M. Aboujamous, [at al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 124. – № 12. – P.1889–1893.
11. Лебедев, Д. С. Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца: учебное пособие / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов – Москва: Российское кардиологическое общество, 2021. – 116 с. – ISBN 978-5-6044101-2-7. – Текст : непосредственный.
12. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management / R. G. Trohman, P. S. Sharma, E. A. McAninch, A. C. Bianco. // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2019. – Vol. 29. – № 5. – P. 285–295.
13. Ермолаева, А. С. Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа: проспективное рандомизированное исследование / А. С. Ермолаева, В. В. Фадеев // *Альманах клинической медицины*. – 2024. – Т. 52. – № 4. – С. 213–225.
14. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction / L. Bartalena, F. Bogazzi, L. Chiovato, [at al.] // *European Thyroid Journal*. – 2018. – Vol. 7. – № 2. P. 55–66.
15. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы / Е. Н. Гринева, У. А. Цой, Т. Л. Каронова [и др.] // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 12–24.
16. Ермолаева, А. С. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: распространенность, сроки и предикторы развития / А. С. Ермолаева, В. В. Фадеев // *Проблемы эндокринологии*. – 2024. – Т. 70. – № 3. – С. 9–22.

17. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)» / Е. А. Трошина, Е. А. Панфилова, М. С. Михина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – №2 – С. 57–83.
18. Jhavar, N. How do I diagnose and treat my patient's amiodarone-induced thyrotoxicosis? / N. Jhavar, R. Chirila // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 90. – № 7. – С. 409–412.
19. Ермолаева, А. С. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами / А. С. Ермолаева, В. В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69. – № 6. – С. 17–27.
20. Real-life data on the effect of medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis on CV events and hospitalizations / D. Cappellani, G. Marconcini, L. Manetti, [at al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2023. – Vol. 108. – № 6. – P. 1298–1307.
21. Cappellani, D. Short review: novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis / D. Cappellani, L. Bartalena, F. Bogazzi // Journal of Endocrinological Investigation. – 2024. – Vol. 47. – № 2. – P. 275–283.
22. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome / D. Conen, L. Melly, C. Kaufmann, [at al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49. – № 24. –P. 2350–2355.
23. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in heart failure with a reduced ejection fraction: A retrospective cohort study / J. M. Yamamoto, P. M. Katz, J. A. F. Bras, [at al.] // Health Science Reports. – 2018. – Vol. 1. – № 5. – P. e36.
24. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as a treatment for poorly responsive type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis / I. Campi, G. B. Perego, A. Ravogli, [at al.] // European Journal of Endocrinology. –2019. – Vol. 181. – № 5. – P. 519–524.
25. Effect of high-dose intravenous glucocorticoid therapy on serum thyroid hormone concentrations in type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: an exploratory

study / D. Cappellani, C. Urbani, L. Manetti, [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2020. – Vol. 43. – № 11. – P. 1637–1643.

26. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations / F. Bogazzi, L. Bartalena, L. Tomisti, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 92. – № 2. – P. 556–562.

27. Ермолаева, А. С. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами / А. С. Ермолаева, В. В. Фадеев // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2024. – Т. 20. – № 1. – С. 4–14.

28. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction / S. Ahmed, I. C. Van Gelder, A. C. Wiesfeld, [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2011. – Vol. 75. – № 3. – P. 388–94.

29. Prevalence of amiodarone-induced thyrotoxicosis and associated risk factors in Japanese patients / T. Uchida, T. Kasai, A. Takagi, [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 534904.

30. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease – a cohort study / M. N. Stan, N. M. Ammash, C. A. Warnes, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167. – № 3. – P. 821–826.

31. Incidence of thyroid dysfunction following initiation of amiodarone treatment in patients with and without heart failure: a nationwide cohort study / S. A. Ali, M. Ersbøll, N. E. Vinding, [et al.] // *Europace*. – 2023. – Vol. 25. – № 2. – P. 291–299.

32. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death / J. C. Claro, R. Candia, G. Rada, [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – № 12. – P. CD008093.

33. Amiodarone and cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis / A. Laina, G. Karlis, A. Liakos, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 221. – P. 780–788.

34. PROCAMIO Study Investigators. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study / M. Ortiz, A. Martín, F. Arribas, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 17. – P. 1329–1335.

35. 2017 AHA/ ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. / S. M. Al-Khatib, W. G. Stevenson, M. J. Ackerman, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology* – 2018. – Vol. 72. – № 14. – P. e91–220.

36. Сулимов, В. А. Амидарон: особенности клинического применения. / В. А. Сулимов, М. Ю. Гиляров // *Русский медицинский журнал*. – 2008. – Т. 16. – № 6. – С. 375–381.

37. Голицын, С. П. Амидарон десятилетия спустя. // *Терапевтический архив*. – 2011. – Т. 83. – № 8 – С. 25–33.

38. Guideline-Concordant Antiarrhythmic Drug Use in the Get With The Guidelines-Atrial Fibrillation Registry / M. E. Field, D. N. Holmes, R. L. Page, [et al.] // *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 14. – № 2. – P. e008961.

39. Amiodarone use and the risk of acute pancreatitis: Influence of different exposure definitions / M. Hempenius, R. H. H. Groenwold, A. de Boer, [et al.] // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2019. – Vol. 28. – № 12. – P. 1563–1571.

40. Current status of the clinical practice and analysis on the ratioanl prescription of antiarrhythmic drugs in Chinese patients with atrial fibrillation: Results from the Chinese Atrial Fibrillation Registry (CAFR) trial / L. J. Sun, X. Du, S. W. Liu, [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2020. – Vol. 48. – № 9. P. 740–747.

41. Impact of anti-arrhythmic drugs and catheter ablation on the survival of patients with atrial fibrillation: a population study based on 199 433 new-onset atrial fibrillation patients in the UK / S. C. Chung, A. Lai, G. Y. H. Lip, [et al.] // *Europace*. – 2023. – Vol. 25. – № 2. – P. 351–359.

42. Amiodarone-induced destructive thyroiditis associated with coronary artery vasospasm and recurrent ventricular fibrillation / M. J. Brooks, D. A. Pattison, E. P. Teo, [et al.] // *Price S, Gurvitch R. European Thyroid Journal.* – 2013. – Vol. 2. – № 1. P. 65–67.
43. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study / C. J. Huang, P. J. Chen, J. W. Chang, [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacy.* – 2014. – Vol. 36. – № 2. – P. 405–411.
44. Zosin, I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data / I. Zosin, M. Balaş. // *Endokrynologia Polska.* – 2012. – Vol. 63. – № 1. P. 2–9.
45. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment / S. Benjamens, R. P. F. Dullaart, W.J. Sluiter, [et al.] // *Rienstra M, van Gelder IC, Links TP. European Journal of Endocrinology.* – 2017. – Vol. 177. – № 1. P. 9-14.
46. Incidence and predictability of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism / A. Hofmann, C. Nawara, S. Ofluoglu, [et al.] // *Wiener klinische Wochenschrift.* – 2008. – Vol. 120. – № 15–16.
47. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type / L. Tomisti, G. Rossi, L. Bartalena, [et al.] // *European Journal of Endocrinology.* – 2014. – Vol. 171. – № 3. –P. 363–368.
48. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan / S Kinoshita, T. Hayashi, K. Wada, [et al.] // *Journal of Arrhythmia.* – 2016. – Vol. 32. – № 6. – P. 474–480.
49. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature / S. Maqdasy, T. Benichou, S. Dallel, [et al.] // *Annales d'endocrinologie.* – 2019. – Vol. 80. – № 1. P. 54–60.
50. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy / F. Bogazzi, L. Bartalena, E. Dell'Unto, [et al.] // *Clinical endocrinology.* – 2007. – Vol. 67. – № 4. – P. 533–537.
51. Частота возникновения и предикторы развития амиодарон-ассоциированных дисфункций щитовидной железы, вызванных длительным

приемом амиодарона / С. Е. Сердюк, С. А. Бакалов, С. П. Голицын [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77. – № 10 – С. 3338.

52. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы / Е. В. Крюков, Н. П. Потехин, А. Н. Фурсов [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 10 – С. 901–905.

53. Диагностика, лечение и профилактика ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Н. Ю. Свириденко [и др.] // Вестник РАМН. – 2006. – № 2 – С. 15–21.

54. Особенности структурно-функционального состояния щитовидной железы больных ишемической болезнью сердца и амиодарон-ассоциированным тиреоидитом / С. В. Чернавский, Н. П. Потехин, А. Н. Фурсов [и др.] // Фарматека. – 2020. – № 14 – С. 68–72.

55. Клиническая фармакология : учебник / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев [и др.] ; под редакцией В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – 6-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1024 с. – ISBN 978-5-9704-6807-4. – Текст : непосредственный.

56. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias / N. Mujović, D. Dobrev, M. Marinković, [et al.] // Pharmacological Research. – 2020. – Vol. 151. – P. 104521.

57. Pharmacometric characterization of entero-hepatic circulation processes of orally administered formulations of amiodarone under complex binding kinetics / K. Rodríguez-Fernández, E. Gras-Colomer, M. Climente-Martí, [et al.] // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2022. – Vol. 174. – P. 106198.

58. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders / D. Ylli, L. Wartofsky, K. D. Burman. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2021. – Vol. 106. – № 1. P. 226-236.

59. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) / Н. Ю. Свириденко, Н. М. Платонова, Н. В. Молашенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 63–71.

60. Amiodarone bioconcentration and suppression of metamorphosis in *Xenopus* / S. Sanoh, H. Hanada, K. Kashiwagi, [et al.] // *Aquatic Toxicology*. – 2020. – Vol. 228. – P. 105623.
61. Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction / M. Różycka-Kosmalska, R. Michalak, M. Kosmalski, [et al.] // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2016. – Vol. 40. – № 235. – P. 46–52.
62. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions / L. Sabatino, C. Vassalle, C. Del Seppia, G. Iervasi. *Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 36. – № 5. – P. 952–964.
63. Short-term amiodarone treatment for atrial fibrillation after catheter ablation induces a transient thyroid dysfunction: Results from the placebo-controlled, randomized AMIO-CAT trial / S. Z. Diederichsen, S. Darkner, X. Chen, [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2016. – № 33. – P. 36–41.
64. Effect of long-term amiodarone treatment on thyroid function in euthyroid Japanese patients: a 12-month retrospective analysis / K. Sugiyama, S. Kobayashi, I. Kurihara, [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2020. – Vol. 67. – № 12. – P.1247-1252.
65. Action of specific thyroid hormone receptor $\alpha(1)$ and $\beta(1)$ antagonists in the central and peripheral regulation of thyroid hormone metabolism in the rat / H. C. van Beeren, J. Kwakkel, M. T. Ackermans, [et al.] // *Thyroid*. – 2012. – Vol. 22. – № 12. – P. 1275–1282.
66. Han, T. S. Benzofuran derivatives and the thyroid / T. S. Han, G. R. Williams, M. P. Vanderpump. *Clinical Endocrinology*. – 2009. – Vol. 70. – № 1. – P. 2–13.
67. Amiodarone-induced thyrotoxicosis / F. Bogazzi, L. Tomisti, V. Di Bello, E. Martino // *Giornale Italiano di Cardiologia*. – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. 219–29.
68. Endoplasmic reticulum stress as a novel mechanism in amiodarone-induced destructive thyroiditis / A. Lombardi, W. B. 3rd Inabnet, R. Owen, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 100. – № 1. – P. E1–10.
69. Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport in vitro by a cyclic adenosine 5'-monophosphate-and iodine-independent mechanism / S. Tedelind, F. Larsson, C. Johanson, [et al.] // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147. – № 6. – P. 2936–2943.

70. Vergara-Jaque, A. Iodide binding in sodium-coupled cotransporters / A. Vergara-Jaque, P. Fong, J. Comer // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2017. – Vol. 57. – № 12. – P.3043–3055.
71. Karbownik-Lewińska, M. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid – experimental evidence / M. Karbownik-Lewińska, A. Kokoszko-Bilska // *Thyroid Research*. – 2012. – Vol. 5. – № 1. – P. 25.
72. Selenium-dependent antioxidant enzymes: actions and properties of selenoproteins / E. Zoidis, I. Seremelis, N. Kontopoulos, G. P. Danezis // *Antioxidants*. – 2018. – Vol. 7. – № 5. – P. 66.
73. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species / L. He, T. He, S. Farrar, [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2017. – Vol. 44. – № 2. – P. 532–553.
74. Genetic defects of hydrogen peroxide generation in the thyroid gland / G. Weber, S. Rabbiosi, I. Zamproni, L. Fugazzola // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2013. – Vol. 36. – № 4. – P. 261–266.
75. Cell-Permeable Succinate Rescues Mitochondrial Respiration in Cellular Models of Amiodarone Toxicity / A. M. Bețiu, I. Chamkha, E. Gustafsson, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 21. – P. 11786.
76. Thyroid dysfunction induced by amiodarone / M. Gopalan, J. Burks, F. Talavera, [et al.] // *Medscape.com* : official site. Updated: Aug 28, 2024. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/129033-treatment?form=fpf> (дата обращения 1.11.2024)
77. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease / D. Takeuchi, K. Honda, T. Shinohara, [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 79. – № 8. P. 1828–1834.
78. Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction / S. Kinoshita, K. Hosomi, S. Yokoyama, M. Takada // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 45. – № 1. P. 65–71.

79. Shinohara, T. How long should we check thyroid function after amiodarone withdrawal? / T. Shinohara, N. Takahashi // *Circulation*. – 2013. – Vol. 77. – № 12. P. 2875–2876.
80. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update / F. Bogazzi, L. Tomisti, L. Bartalena, [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2012. – Vol. 35. – № 3. – P. 340–348.
81. Association between serum amiodarone and n-desethylamiodarone concentrations and development of thyroid dysfunction / M. Yamato, K. Wada, T. Hayashi, [et al.] // *Clinical Drug Investigation*. – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 39–48.
82. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations / M.A. Tsadok, C.A. Jackevicius, E. Rahme, [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 2011. – Vol. 183. – № 12. – P. E817–23.
83. Effect of amiodarone on the thyroid function and safety of the therapy – what's new / K. Hen, A. Czarnywojtek, A. Stangierski, [et al.] // *Przegląd Lekarski*. – 2012. – Vol. 69. – № 10. – P. 1135–1139.
84. Платонова, Н. М. Современные аспекты диагностики и лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза / Н. М. Платонова // *Поликлиника*. – 2016. – № 1–2. – P. 45–50.
85. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis / L. Tomisti, C. Urbani, G. Rossi, [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2016. – Vol. 39. – № 5. – P. 585–91.
86. Theodoraki, A. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management / A. Theodoraki, MP. J. Vanderpump // *Clinical endocrinology*. – 2016. – Vol. 84. – № 2. – P. 172–176.
87. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Differential Diagnosis Using ^{99m}Tc -SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR) / S. Censi, V. Bodanza, J. Manso, [et al.] // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2018. – Vol. 43. – № 9. – P. 655–662.
88. The Use of ^{99m}Tc -Methoxy-isobutyl-isonitrile (sestaMIBI) Uptake on Scintigraphy ($^{99m}\text{-STS}$) in Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Case Series and Review

of the Literature / G. Elshimy, M. Alsayed, J. Targovnik, [et al.] // *Case Reports in Endocrinology*. – 2020. Vol. 2020. – P. 2493460.

89. 99m Tc-Sestamibi Thyroid Scintigraphy in Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Functional Imaging-Histopathologic Correlation / R. Wang, N. Better, D. Sivaratnam, [et al.] // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2022. – Vol. 47. № 9. – P. e582–e584.

90. Tauveron, I. Challenges in the management of amiodarone-induced thyrotoxicosis / I. Tauveron, M. Batisse-Lignier, S. Maqdasy // *Presse medicale*. – 2018. – Vol. 47. – № 9. – P.746–56.

91. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis / L. Uzan, L. Guignat, C. Meune, [et al.] // *Drug Safety*. – 2006. – Vol. 29. – № 3. – P. 231–236.

92. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial / S. A. Eskes, E. Endert, E. Fliers, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 97. – № 2. P. – 499–506.

93. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study / F. Bogazzi, L. Bartalena, L. Tomisti, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – № 11. – P. 3374-3380.

94. Мельниченко, Г.А. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение / Г. А. Мельниченко, И. И. Ларина // *Терапевтический архив*. – 2018. – Vol. 90. – № 10. – P. 4–13.

95. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art / A. Fumarola, A. Di Fiore, M. Dainelli, [et al.] // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. – 2010. – Vol. 118. – № 10. – P. 678–84.

96. Mild and short recurrence of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis in three patients receiving amiodarone continuously for more than 10 years / K. Sato, T. Shiga, N. Matsuda, [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2006. – Vol. 53. – № 4. – P. 531–538.

97. Amiodarone and the thyroid / A. Jabrocka-Hybel, T. Bednarczuk, L. Bartalena, [et al.] // *Endokrynologia Polska*. – 2015. – Vol. 66. – № 2. – P. 176–186.

98. Tyer, N. M. Review of oral cholecystographic agents for the management of hyperthyroidism / N. M. Tyer, T. Y. Kim, D. S. Martinez // *Endocrine Practice*. – 2014. – Vol. 20. – № 10. – P. 1084–92.
99. Pharmacodynamic effect of iopanoic acid on free T(3) and T(4) levels in amiodarone-induced thyrotoxicosis / L. Matrka, D. Steward, M. Falciglia, Y. Nikiforov // *Ear, Nose and Throat Journal*. – 2008. – Vol. 87. – № 12. – P. 702–704.
100. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study / F. Bogazzi, L. Bartalena, C. Cosci, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol. 88. – № 5. – P. 1999–2002.
101. May toxicity of amiodarone be prevented by antioxidants? A cell-culture study / A. B. Durukan, B. Erdem, E. Durukan, [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2012. – № 7. – P. 61.
102. Zickri, M. B. Relation between Endogenous Stem Cells and Green Tea Extract in Overconsumption and Amiodarone Induced Thyroid Damage in Rat / M. B. Zickri, A. Embaby // *International Journal of Stem Cells*. – 2013. – Vol. 6. – № 2. – P. 113–120.
103. Preoperative therapeutic apheresis for severe medically refractory amiodarone-induced thyrotoxicosis: a case report / J. Yamamoto, H. Dostmohamed, I. Schacter, [et al.] // *Journal of clinical apheresis*. – 2014. – Vol. 29. – № 3. – P. 168–170.
104. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue / J. Schwartz, J. L. Winters, A. Padmanabhan, [et al.] // *Journal of clinical apheresis*. – 2013. – Vol. 28. – № 3. – P. 145–284.
105. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis / L. Zhu, S. B. Zainudin, M. Kaushik, [et al.] // *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 160039.
106. Radioactive iodine in the treatment of type-2 amiodarone-induced thyrotoxicosis / A. Gursoy, N. B. Tutuncu, A. Gencoglu, [et al.] // *Journal of the National Medical Association*. – 2008. – Vol. 100. – № 6. – P. 716–719.

107. Radioiodine therapy in patients with type II amiodarone-induced thyrotoxicosis / A. Czarnywojtek, I. Warmuz-Stangierska, K. Woliński, [et al.] // *Polskie archiwum medycyny wewnetrznej*. – 2014. – Vol. 124. – № 12. – P. 695–703.
108. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases / A. Czarnywojtek, M. T. Płazińska, M. Zgorzalewicz-Stachowiak, [et al.] // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2016. – Vol. 12. – P. 505–513.
109. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis at a cardiac transplantation centre / M. Isaacs, M. Costin, R. Bova, [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2018. – № 9. – P. 482.
110. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience / A. Kotwal, J. Clark, M. Lyden, [et al.] // *Journal of the Endocrine Society*. – 2018. – Vol. 2. – № 11. – P. 1226–35.
111. Iodine Global Network (IGN) : official site. Orleans, Ontario, Canada. – URL: <https://ign.org/regions/eastern-europe-and-central-asia-countries-iodine-status/> (дата обращения 1.11.2024)
112. Кекина, Е. Г. Значение рыбы для обеспеченности йодом и селеном жителей Москвы и Московской области / Е. Г. Кекина, Н. А. Голубкина, О. В. Тульчинская. // *Вопросы питания*. – 2014. – Т. 83. – № 5. – С. 51–57.
113. Алфёрова, В. И. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? / В. И. Алфёрова., С. В. Мустафина., О. Д. Рымар. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 73–82.
114. Mosteller, R. D. Simplified calculation of body surface area / R. D. Mosteller // *New England Journal of Medicine*. 317: – 1987. – № 317. – P. 1098.
115. Explainable Machine Learning Techniques To Predict Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction Risk: Multicenter, Retrospective Study With External Validation / Y. T. Lu, H. J. Chao, Y. C. Chiang, [et al.] // *Journal of Medical Internet Research*. – 2023. – Vol. 25. – P. e43734.
116. Adverse effects of amiodarone therapy in adults with congenital heart disease / B. M. Moore, R. L. Cordina, M. A. McGuire, D. S. Celermajer // *Congenital Heart Disease*. – 2018. – Vol. 13. – № 6. – P. 944-951.

117. DUOX1 Gene Missense Mutation Confers Susceptibility on Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis / O. Biakina, Y. Mitina, D. Gognieva, M. Axenova, A. Ermolaeva, A. Bestavashvili, V. Fadeev, A. Syrkin, P. Kopylov // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 4016.

118. Thyroid Dysfunction under Amiodarone in Patients with and without Congenital Heart Disease: Results of a Nationwide Analysis / A. J. Fischer, D. Enders, L. Eckardt, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 7. – P. 2027.

119. Amiodarone and thyroid dysfunction / F. Medic, M. Bakula, M. Alfirevic, [et al.] // *Acta Clinica Croatica*. – 2022. – Vol. 61. – № 2. – P. 327–341.

120. Молашенко, Н. В. Функциональные нарушения щитовидной железы на фоне приема кордарона. Методы их коррекции : специальность 14.00.03 «Эндокринология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Молашенко Наталья Валерьевна ; ГУ Эндокринологический Научный Центр РАМН. – Москва, 2004. – 200 с.

121. Клинико-лабораторные особенности амиодарон-индуцированных тиреопатий у пациентов с нарушениями сердечного ритма / М. В. Есина, Е. И. Ямашкина, Ю. Р. Ямбаева [и др.] // *Огарёв-Online*. – 2019. – № 2 (123). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornye-osobennosti-amiodaron-indutsirovannyh-tireopatiy-u-patsientov-s-narusheniyami-serdechnogo-ritma> (дата обращения: 1.11.2024).

122. Дора, С. В. Функциональное и структурное состояние щитовидной железы у больных, получающих лечение кордароном : специальность 14.00.03 «Эндокринология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дора Светлана Владимировна ; Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. – Санкт-Петербург, 2006. – 101 с.

123. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction / G. Yang, Y. Wang, A. Ma, T. Wang // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 83.

124. Lee, K. F. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population / K. F. Lee, K. M. Lee, T. T. Fung // *Hong Kong Medical Journal*. – 2010. Vol. 16. – № 6. – P. 434-439.
125. Amiodarone-induced thyrotoxicosis late after amiodarone withdrawal / A. Yagishita, H. Hachiya, M. Kawabata, [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 77. – № 12. – P. 2898-2903.
126. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study / F. Bogazzi, L. Tomisti, G. Rossi, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 94. – № 10. – P. 3757–3762.
127. An audit of amiodarone-induced thyrotoxicosis—do anti-thyroid drugs alone provide adequate treatment? / N. Patel, W. J. Inder, C. Sullivan, [et al.] // *Heart Lung and Circulation*. – 2014. – Vol. 23. – P. 549–554.
128. Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis / D. Cappellani, P. Papini, A. Pingitore, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2020. – Vol. 105. – № 1. – P. dgz041.
129. Соотношение свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 и 2 типов / Е. О. Улупова, Г. А. Богданова, Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева // *Трансляционная медицина*. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 28–35.