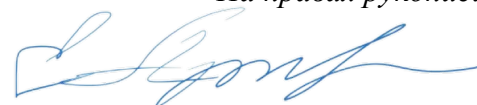


На правах рукописи



Ермолаева Александра Сергеевна

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

3.1.19. Эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Фадеев Валентин Викторович

Официальные оппоненты:

Платонова Надежда Михайловна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел терапевтической эндокринологии, заведующая отделом

Бабенко Алина Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел генетических рисков и персонализированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», заведующий отделом

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» января 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук



Мартirosян Нарине Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Затонская Е.В. и соавт., 2016; Гетман С.И., 2018; Аракелян М.Г. и соавт., 2020]. 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 [Hindricks G. et al., 2020; Ono K. et al., 2022; Lippi G. et al., 2021].

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 (ХСН), гипертрофической кардиомиопатией, имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором [Аракелян М.Г. и соавт., 2020; Ono K. et al., 2022; Лебедев Д.С. и соавт., 2021; Zeppenfeld K. et al., 2022]. Однако препарат обладает широким спектром экстракардиальных нежелательных реакций, развитие которых нередко диктует необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов [Ruzieh M. et al., 2019; Лебедев Д.С. и соавт., 2021; Trohman R.G., 2019].

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 (ЩЖ): 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. Возможно сочетание патогенетических механизмов АМИТ1 и АМИТ2 – смешанная/неопределенная форма АМИТ [Bartalena L. et al., 2018; Гринева Е.Н. и соавт., 2020].

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 [Bartalena L. et al., 2018; Гринева Е.Н. и соавт., 2020;

Трошина Е.А. и соавт., 2021], 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 [Cappellani D. at al., 2024]. 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 на наблюдается в $\frac{1}{3}$ случаев [Conen D. at al., 2007; Yamamoto J.M., 2018]. Нерешенными остаются вопросы дозозависимого эффекта ГК, верификации факторов отсроченного ответа на терапию, прогнозирования тяжести и длительности тиреотоксикоза [Bogazzi F. at al., 2007; Campi I. at al, 2019; Cappellani D. at al, 2020].

Степень разработанности темы исследования

Отсутствие специфических предикторов АМИТ2, единичные данные о возможных факторах риска в публикациях по результатам ретроспективных исследований [Ahmed S. at al, 2011; Uchida T. at al, 2014; Stan M.N. at al, 2013; Ali S.A. at al, 2023] 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 [Campi I. at al, 2019; Cappellani D. at al, 2020]. Прогностические факторы длительности тиреотоксикоза на фоне терапии таблетированными ГК отражены в единственном проспективном исследовании, в котором быстрое достижение эутиреоза (в течение ≤ 30 дней) регистрировали при значении свободного тироксина (свТ4) менее 50 пг/мл и объеме ЩЖ менее 12 мл/м² [Bogazzi F. at al, 2007].

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 ЩЖ, 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 (ИМТ), 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 ЩЖ 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 ЩЖ 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 ИМТ до 26,6 кг/м²) и неблагоприятного течения заболевания (пациенты в возрасте до 54 лет с отсутствием ожирения, длительным приемом амиодарона и объемом ЩЖ 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 ЩЖ характерно преобладание АмИТ2.
2. Комбинация клинических предикторов: возраст, ИМТ 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, ИМТ, кумулятивную дозу амиодарона и объем ЩЖ.

5. В большинстве случаев снижение функции ЩЖ 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). 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, сбор материала, систематизация, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, 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 автором 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проведено на базе клиники эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 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).

Общая характеристика клинических наблюдений и дизайн исследования

Первая часть – проспективное когортное исследование – оценка структуры амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ, сроков и предикторов развития АмИТ2 при 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, свТ3, АТ-ТПО; исходно и далее с интервалом 12 месяцев – УЗИ ЩЖ с доплерографией. Период наблюдения составил 12–24 месяца. Наблюдение завершалось при развитии дисфункции ЩЖ или отказе пациента от участия в исследовании. Пациентам с АмИТ проводилось

исследование уровня АТ-рТТГ и сцинтиграфия ЩЖ с технецием-99м-пертехнетатом ($^{99m}\text{TcO}_4$). Участвовали пациенты, проживающие в Москве и Московской области, без нарушения функции ЩЖ, с наличием или отсутствием структурных изменений, впервые получившие терапию амиодароном.

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

Критерии исключения: 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 работы представлена тремя последовательными исследованиями, направленными на оценку эффективности различных вариантов терапии ГК 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. По вариантам терапии сформированы 3 группы: без терапии ($n=19$), получавшие ГК ($n=11$) и комбинацию ГК и тиреостатических препаратов ($n=8$). Срок наблюдения составил 6–18 месяцев. Прием ГК в стартовой дозе, эквивалентной преднизолону, 30 [30; 40] мг/сут продолжался до нормализации уровней свТ4, свТ3, далее осуществлялось снижение дозы на 5 мг каждые 7–10 дней до полной отмены. Прием тиамазола 30 [30; 40] мг/сут в 7/8 случаев 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: активный контроль – 30 мг/сут, основная группа – 60 мг/сут. После достижения эутиреоза определение уровней ТТГ, свТ4, 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 произведен поиск предикторов тяжелого и длительного течения АмИТ2, отсроченного ответа на терапию ГК. Включены 63 пациента с

АМИТ2, получивших терапию ГК (19 пациентов ретроспективной когорты и 44 пациента открытого проспективного рандомизированного исследования). Период наблюдения – 1–5 лет.

Критерии включения: возраст 18–85 лет, манифестный тиреотоксикоз, отсутствие гиперваскуляризации при доплерографии, сниженный захват $^{99m}\text{TcO}_4$ по данным сцинтиграфии ЩЖ, 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.

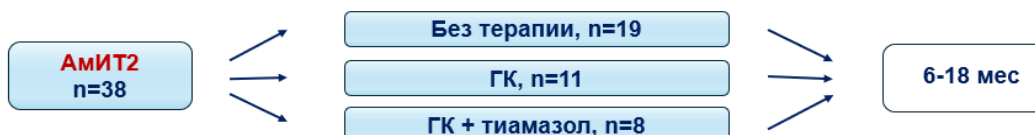
Критерии невключения: прием ГК, ангиография с использованием йодсодержащего, контрастного вещества в течение последних 6 месяцев, прием препаратов лития, интерферона, интерлейкина-2, моноклональных антител, ингибиторов протеинкиназ, беременность и период лактации, выраженная почечная и печеночная недостаточность,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

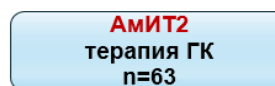


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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) [<https://ign-site.bvssl.ch/>] и литературных источников [Кекина Е.Г. и соавт., 2014, Алфёрова, В.И. и соавт., 2019], 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. ИМТ рассчитывался по следующей формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = (\text{масса тела, кг}) / (\text{рост, м}^2)$. Для вычисления площади поверхности тела использовалась формула Мостеллера: $\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\text{рост (см)} \times \text{вес (кг)} / 3600}$ [Mosteller R.D., 1987]. Индивидуальный 10-летний риск низкотравматичного перелома оценивался с использованием алгоритма FRAX (англ. fracture risk assessment tool – инструмент оценки риска перелома).

Лабораторные и инструментальные методы исследования

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 ЩЖ (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 ЩЖ представлял собой соотношение объема ЩЖ, полученного по данным УЗИ к площади поверхности тела (референс 3,5–13 мл/м² [Bogazzi F. et al., 2007]).

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 ЩЖ 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).

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 проводился 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

В исследовании включены 124 пациента: 69 (55,6%) мужчин и 55 (44,4%) женщин. 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. (Таблица 1).

Наименьшая длительность приема амиодарона была в группе 1 (медиана 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 развития АМИТ2 в общей когорте составила $144 \pm 21,7$ (95% ДИ: 101,4–186,6) недели, среднее время – $150,2 \pm 12,6$ (95% ДИ: 125,5–175,0) недели. 87,1% (108/124) пациентов принимали амиодарон в течение 12 месяцев, 36,3% (46/124) – в течение 24 месяцев.

Таблица 1 – Характеристика пациентов проспективного когортного исследования, впервые получивших терапию амиодароном

Параметр	Группы наблюдения						P ₁₋₅
	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)	
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
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
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
Комбинированные НРС, n (%)	33 (26,6)	1 (9,1)	18 (38,3)	5 (31,3)	4 (10,8)	5 (38,5)	0,039
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
Изменения ЩЖ, n (%):							
нет	94 (75,8)	9 (81,8)	36 (76,6)	–	25 (67,6)	10 (76,9)	
узловой зоб	10 (8,1)	–	5 (10,6)	14 (87,5)	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)	
дффузный зоб	5 (4,0)	–	2 (4,3)	1 (6,3)	2 (5,4)	1 (7,7)	0,903
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
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 _{максАмит2} , 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 _{максАмит2} , 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} при Амит2, %	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
Транзиторный гипотиреоз, n (%)	27 (21,8)	4 (36,4)	11 (23,4)	3 (18,8)	8 (21,6)	2 (15,4)	0,385
АМИГ _{субклинический} , n (%)	18 (14,5)	1 (9,1)	4 (8,5)	3 (18,8)	8 (21,6)	2 (15,4)	0,399
АМИГ _{манифестный} , 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 _{субклинический} , n (%)	7 (5,6)	1 (9,1)	1 (2,1)	2 (12,5)	1 (2,7)	2 (15,4)	0,930
Амит2 _{манифестный} , 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: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и интерквартильного диапазона(Ме [Q1; Q3]).

Увеличение уровней ТТГ, свТ4 и снижение свТ3 в этих периодах наблюдения регистрировалось во всех временных точках мониторинга ($p < 0,001$). Изменения объема ЩЖ не отмечалось ($p_{0-12\text{мес}}=0,378$; $p_{0-12-24\text{мес}}=0,218$). Частота развития АмИТ2 в течение первого года наблюдения составила 3,2% (4/124), второго – 12,9% (16/24), третьего – 4,0% (5/124). Тяжесть АмИТ2 оценивалась по максимальным значениям свТ4 и свТ3: у 69,0% (20/29) пациентов – легкое течение (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 получена многофакторная модель бинарной логистической регрессии ($R^2=0,358$, $p < 0,001$): увеличение возраста на 1 год уменьшало шансы развития АмИТ2 в 1,07 раз, увеличение ИМТ на 1 кг/м² уменьшало шансы в 1,16 раз, увеличение времени от начала терапии амиодароном увеличивало шансы развития АмИТ2 в 1,02 раза (Таблица 2). Диагностическая значимость модели составила: AUC 0,818±0,049 с 95% ДИ: 0,722–0,913, значение функции в точке cut-off составило 0,195, чувствительность 79,3%, специфичность 70,5%. Определено пороговое значение для возраста ≤60 лет (AUC 0,715±0,055 с 95% ДИ: 0,607–0,822; $p < 0,001$; чувствительность 69%, специфичность 64,2%), ИМТ ≤26,6 кг/м² (AUC 0,681±0,058 с 95% ДИ: 0,568–0,793; $p=0,003$; чувствительность 69%, специфичность 69,5%), времени возникновения АмИТ2 от начала терапии амиодароном ≥75,5 недель (AUC 0,643±0,063 с 95% ДИ: 0,519–0,767; $p=0,020$; чувствительность 69%, специфичность 51,6%).

Таблица 2 – 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.			

Оценка комплексного влияния факторов на риск развития АмИТ2 произведена с помощью метода 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 ≤26,6 кг/м² – в 2,3 раза (ОШ=2,301, 95% ДИ: 1,025–5,165; $p=0,043$).

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

Проанализирована медицинская документация 38 пациентов с АмИТ2: 20 мужчин (52,6%) и 18 женщин (47,4%). В зависимости от варианта терапии были сформированы 3 группы (Таблица 3). Тяжесть АмИТ2 оценивалась по максимальному уровню свТ4: у 23/38 (60,5%) пациентов отмечалось легкое течение (свТ4 <40 пмоль/л), 12/38 (31,6%) – умеренное (свТ4 40–80 пмоль/л), 3/38 (7,9%) – тяжёлое (свТ4 >80 пмоль/л). В качестве ГК терапии пациенты получали преднизолон, лишь в одном случае – метилпреднизолон в эквивалентной дозе.

Таблица 3 – Характеристика пациентов ретроспективного когортного исследования

Параметр	Без терапии (n=19)	ГК (n=11)	ГК + тиамазол (n=8)	p
Возраст, лет	62,0 [55,0; 66,5]	60,0 [55,0; 67,5]	60,0 [46,0; 65,5]	0,548
ИМТ, кг/м ²	31,0 [27,2; 33,0]	24,8 [24,1; 27,9]	28,3 [24,3; 31,0]	0,044
ФВЛЖ, %	62,0 [60,0; 67,0]	59,0 [41,5; 64,5]	61,5 [54,0; 66,0]	0,621
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
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
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
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 _{ГК1мес} , пмоль/л	–	23,4 [19,6; 29,3]	39,3 [22,4; 47,2]	0,099
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
ИЗ _{99mTcO4} , %	0,5 [0,3; 0,6]	0,4 [0,1; 0,6]	0,2 [0,1; 0,4]	0,550
ГК _{клиничАмИТ2} , дни	–	35,0 [26,5; 52,0]	50,5 [32,5; 75,0]	0,265
ГК _{лабАмИТ2} , 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, дни	–	27,0 [18,0; 34,5]	51,0 [22,5; 69,5]	0,047
АмИТ2 _{клинич} , дни	57,0 [40,0; 103,5]	78,0 [46,0; 95,0]	102,5 [90,0; 122,5]	p₂₋₃=0,020
АмИТ2 _{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
Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и интерквартильного диапазона (Ме [Q1; Q3]).				

Уровень свТ4 перед назначением ГК был выше в группе комбинированной терапии ($p=0,032$). Через 1 месяц терапии эутиреоз достигнут у 63,6% (7/11) пациентов группы ГК (с 38,1 [32,1;58,4] до 23,4 [19,6;29,3] пмоль/л, $p=0,001$). В группе комбинированной терапии – у 37,5% (3/8) пациентов (с 73,9 [42,2;75,6] до 48,2 [33,3;58,5] пмоль/л, $p=0,137$) (Рисунок 2).

В обеих группах терапии значимых корреляционных связей между временем достижения эутиреоза и ИМТ, возрастом, суточной дозой амиодарона, длительностью его приема, уровнем свТ4, объемом ЩЖ не выявлено, а также дозой и длительностью приема тиамазола в группе комбинированной терапии. 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. Регрессионным анализом подтверждена зависимость уровня свТ4 через 1 месяц терапии ГК от возраста (коэффициент регрессии $B=-1,313$; $R^2=0,627$, $p=0,019$). Выявленная корреляция длительности АмИТ2 с объемом ЩЖ ($\rho=0,826$; $p=0,011$) в группе комбинированного лечения не была подтверждена методом парной линейной регрессии ($R^2=0,366$, $p=0,112$). В группе ГК длительность АмИТ2 коррелировала со временем назначения ГК от начала клинической симптоматики ($\rho=0,881$; $p<0,001$); при линейном регрессионном анализе: коэффициент регрессии $B=0,920$; $R^2=0,605$, $p=0,005$. При назначении ГК ≤ 30 дней от начала клинической симптоматики АмИТ2 средний срок достижения эутиреоза составил $42,0 \pm 4,0$ (95% ДИ: 34,2–49,8) дня; при назначении ГК >30 дней – $107,7 \pm 11,1$ (95% ДИ: 85,9–129,6) дня (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,001). Различий по длительности АмИТ2 при сравнении трех групп с помощью кривых Каплана – Мейера не получено (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,372) (Рисунок 3). Медиана срока 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.

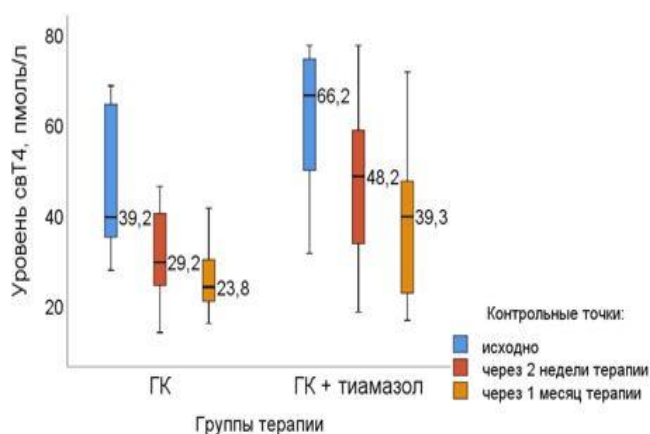


Рисунок 2 – Динамика уровня свободного тироксина при назначении глюкокортикоидов у пациентов ретроспективного когортного исследования

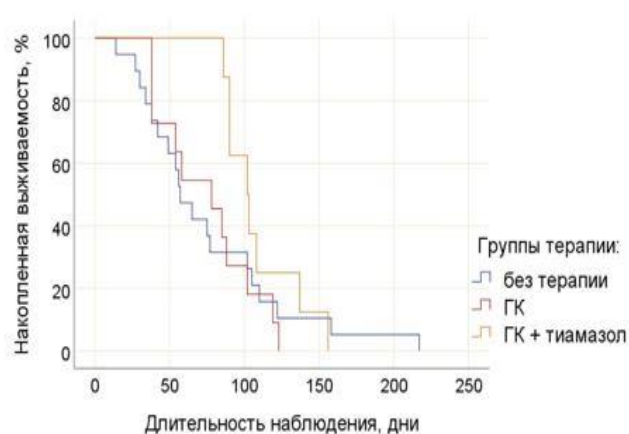


Рисунок 3 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая длительность тиреотоксикоза у пациентов ретроспективного когортного исследования в зависимости от вида терапии

Изменение длительности АМИТ2 в зависимости от пола, возраста, ИМТ, исходного уровня свТ4, объема ЩЖ, 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 ЩЖ ($p=0,064$) и длительность приема амиодарона ($p=0,097$). Рецидивы АМИТ2 не возникали. Транзиторный гипотиреоз отмечен у 4/38 (10,5%) пациентов, длительностью 46,0 [18,8; 226,3] недели и 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 и составил 3,36 [2,29; 4,00] мкМЕ/мл. Субклинический гипотиреоз наблюдался у 3/26 (11,5%) с максимальным значением ТТГ до 6,8 мкМЕ/мл.

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. Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, имеющимся сердечно-сосудистым и сопутствующим заболеваниям (Таблица 4).

Значимое снижение уровней свТ4 и свТ3 наблюдалось в обеих группах. В группе 30 мг через 2 недели 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 группе 60 мг через 2 недели – 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, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}}=0,001$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}}<0,001$. Более быстрый темп снижения уровня свТ3 в первые 2 недели терапии зарегистрирован в группе приема 60 мг преднизолона ($p=0,034$). (Рисунок 4).

Время достижения эутиреоза в группах было сопоставимым (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,859). 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. Отсроченное достижение эутиреоза (более 30 дней приема ГК) отмечалось в обеих группах в 50% случаев. В группе 60 мг преднизолона время достижения эутиреоза зависело от ИМТ (коэффициент регрессии $B=-5$, $R=0,472$, $R^2=0,223$; $p=0,026$). Не выявлено различия по времени достижения эутиреоза в зависимости от времени назначения ГК как внутри каждой группы (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,343 и 0,283), так и между двумя группами терапии (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,155).

Таблица 4 – Характеристика пациентов проспективного рандомизированного исследования

Параметр	Группы терапии		P
	Преднизолон 30 мг (n=22)	Преднизолон 60 мг (n=22)	
Возраст, лет	54,5 [51,0; 62,0]	56,0 [48,0; 60,0]	0,559
ИМТ, кг/м ²	26,0 [22,8; 29,2]	25,4 [24,4; 29,3]	0,963
ФВЛЖ, %	58,0 [43,0; 65,0]	62,0 [56,0; 64,0]	0,396
НРС, n (%):			
предсердные	12 (54,5)	16 (72,7)	0,424
желудочковые	4 (18,2)	3 (13,6)	
комбинированные	6 (27,3)	3 (13,6)	
Денситометрия, n (%)*:			
Т-критерий в поясничных позвонках	8 (36,4)	13 (59,1)	0,227
Т-критерий в проксимальном отделе бедренной кости	-1,8 [-2,0; -1,1]	-1,2 [-1,9; -1,0]	0,645
	-1,9 [-2,2; -1,3]	-1,1 [-1,6; -1,0]	0,104
Структурные изменения ЩЖ, n (%):			
нет	16 (72,7)	19 (86,4)	0,348
узловой зоб	3 (13,6)	2 (9,1)	
многоузловой зоб	2 (9,1)	1 (4,5)	
диффузный зоб	1 (4,5)	–	
Длительность приема Ам, недели	104,0 [65,0; 121,0]	109,0 [78,0; 156,0]	0,185
Кумулятивная доза Ам, г	146,3 [91,0; 182,0]	149,0 [109,2; 242,2]	0,227
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
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
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
свТ4ГК1мес, пмоль/л	23,2 [19,4; 36,2]	23,2 [16,6; 35,3]	0,385
свТ3ГК1мес, пмоль/л	5,2 [4,3; 7,1]	4,95 [4,2; 6,8]	0,888
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
Эутиреоз от начала терапии ГК, дни	27,0 [9,0; 30,0]	31,5 [21,0; 76,0]	0,316
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

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

Длительность АМИТ2 между группами терапии не различалась (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,813). Медиана – 88,0±6,6 (95% ДИ: 75,0–101,0) дня, среднее время – 103,3±,4 (95% ДИ: 86,9–119,8) дня. Зависимости от времени назначения ГК как внутри каждой группы, так и между группами не отмечено: логранговый критерий Мантела – Кокса 0,408, 0,419 и 0,817 соответственно. В группе 30 мг преднизолона подтверждена зависимость между длительностью АМИТ2 и кумулятивной дозой амиодарона (коэффициент регрессии B=0,4, R=0,472, R²=0,223; p=0,026). В группе 60 мг – ИМТ (коэффициент регрессии B=-7,4, R=0,481, R²=0,0231; p=0,024).

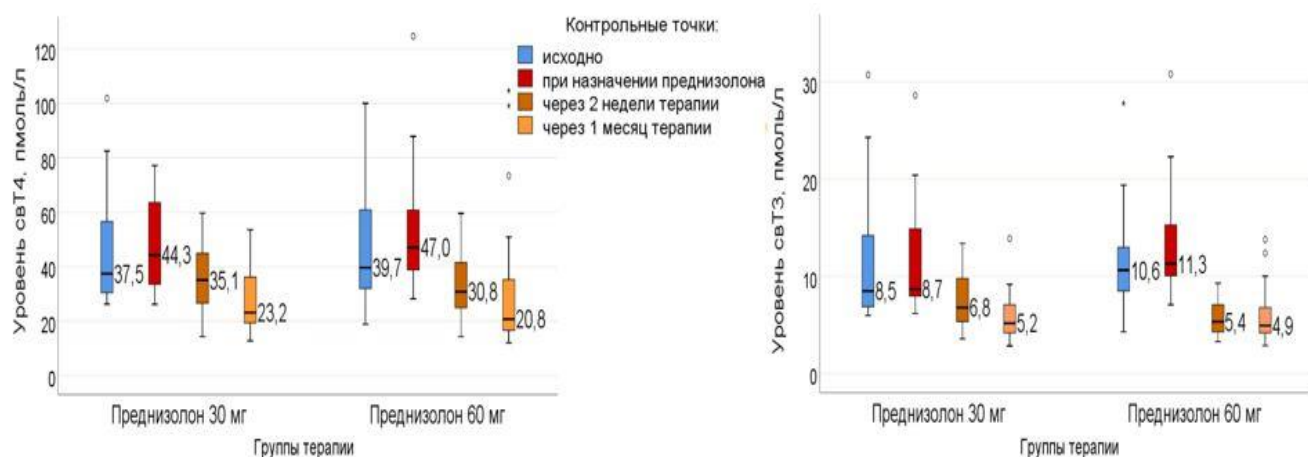


Рисунок 4 – Динамика уровней свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне терапии разными стартовыми дозами преднизолона у пациентов проспективного рандомизированного исследования

Повторные волны деструкции были предикторами отсроченного достижения 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, $R^2=0,507$, $p<0,001$; регистрировались у 10/44 (22,7%) пациентов. Рецидивы АмИТ2 возникали у 8/44 (18,2%) пациентов. В 2/8 (25%) случаев сохранялась принимаемая доза преднизолона, проводилось более медленное ее снижение до отмены, в 4/8 (50%) случаев осуществлялся возврат к стартовой дозе и в 2/8 (25%) терапия преднизолоном не возобновлялась.

У 6/44 (13,6%) пациентов наблюдалось легкое течение АмИТ2 (свТ4<40 пмоль/л, свТ3<10 пмоль/л), 31/44 (70,5%) – средней тяжести (свТ4 40–80 пмоль/л, свТ3 10–20 пмоль/л), 7/44 (15,9%) – тяжелое (свТ4>80 пмоль/л, свТ3>20 пмоль/л). Предиктором тяжелого течения АмИТ2 был возраст ≤ 54 лет (AUC 0,749±0,095, 95% ДИ: 0,562–0,936; $p=0,038$; чувствительность 71,4%, специфичность 62,2%). Значимых различий по частоте клинических проявлений гиперкортицизма (гипергликемия, проксимальная миопатия, переломы, инфекционный процесс, образование гематом, акне, изменение внешности) между группами не установлено. Однако при большей дозе ГК чаще встречалось наличие нескольких побочных эффектов у одного пациента ($p=0,014$) и тяжесть их проявления была более выраженной. Инфекционные осложнения терапии ГК наблюдались только в группе 60 мг преднизолона: у 2/22 (9,1%) пациентов – кандидоз, 1/22 (4,5%) – острый дивертикулит, 1/22 (4,5%) – бурсит локтевого сустава.

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 ($p=0,112$), 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.

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

В исследование включены 63 пациента с АмИТ2 ретроспективной и проспективной частей работы, получавших терапию ГК: 41 мужчина (65,1%) и 22 женщины (34,9%), соотношение 1,9:1. Несмотря на физиологически больший объем ЩЖ у мужчин ($p_{ЩЖ}=0,001$; $p_{ЩЖППТ}=0,019$), статистически значимых различий по тяжести и длительности АмИТ2, времени достижения эутиреоза по сравнению с женщинами не выявлено. В качестве ГК терапии пациенты получали преднизолон, только в одном случае – метилпреднизолон в эквивалентной дозе. Статистически значимое снижение значений свТ4 и свТ3 наблюдалось на каждом временном интервале контроля. Через 2 недели терапии эутиреоз достигнут у 11/63 (17,5%) пациентов, $p_{свТ4ГК-свТ4ГК2нед}<0,001$, $p_{свТ3ГК-свТ3ГК2нед}<0,001$; еще через 2 недели – 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. Время достижения эутиреоза зависело от возраста (коэффициент регрессии $B=-1,3$, $R=0,302$, $R^2=0,091$; $p=0,016$). Различий по достижению эутиреоза в течение 30 дней в зависимости от времени назначения ГК (менее или более 30 дней от возникновения клинической симптоматики АмИТ2) не выявлено (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,328). Различий по длительности АмИТ2 в зависимости от времени назначения ГК также не отмечено (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,220). Медиана срока 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) дня. Факторами риска отсроченного достижения эутиреоза (более 60 дней) были: наличие повторных волн деструкции: (ОШ 45,0, 95% ДИ: 5,0–403,6; $R^2=0,444$; $p=0,001$) и объем ЩЖ по данным УЗИ (ОШ 1,106, 95% ДИ: 1,016–1,205; $R^2=0,135$; $p=0,020$), статистическая значимость многофакторной модели: $R^2=0,522$, $p<0,001$. Пороговое значение для объема ЩЖ 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; $R^2=0,408$; $p<0,001$). Волнообразное течение АмИТ2 отмечено у 11/63 (17,5%) пациентов, единственным предиктором был 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 5). Предикторами тяжелого течения АмИТ2 были: возраст ≤ 54 лет (AUC $0,742 \pm 0,085$ с 95% ДИ: 0,575–0,909; $p=0,016$; чувствительность 70,0%, специфичность 66%) и объем ЩЖ $\geq 21,3$ мл (AUC $0,814 \pm 0,054$ с 95% ДИ: 0,708–0,921; $p=0,002$; чувствительность 80,0%, специфичность 73,6%). Значимость прогностической модели составила: AUC $0,845 \pm 0,060$ с 95% ДИ: 0,727–0,963; $p=0,001$, значение функции в точке cut-off – 0,150, чувствительность – 80,0%, специфичность – 73,6% (Рисунок 6).

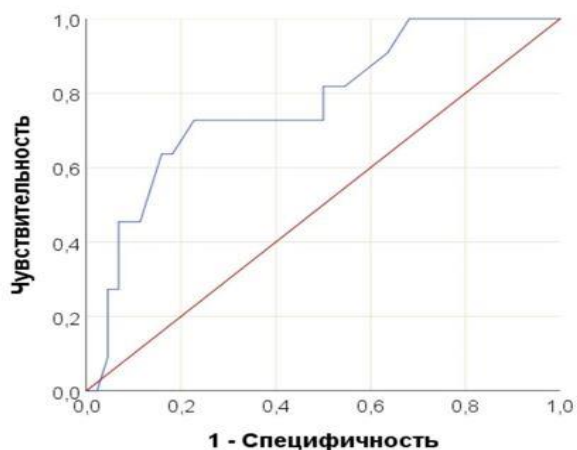


Рисунок 5 – ROC-кривая вероятности развития повторной волны деструкции в зависимости от возраста

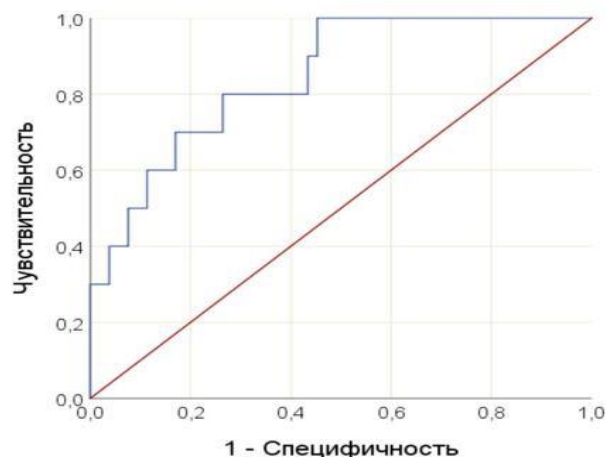


Рисунок 6 – ROC-кривая вероятности тяжелого течения тиреотоксикоза в зависимости от возраста и объема щитовидной железы

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. [**Scopus**]

2. 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 // **Int. J. Mol. Sci.** – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 4016. [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

3. **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. [**Scopus, PubMed**]

4. Дифференциальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациентки с фибрилляцией предсердий и агранулоцитозом на фоне тиреостатической терапии / К.Ю. Жеребчикова, Д.С. Бубнов, **А.С. Ермолаева**, М.О. Солтаханова, Ю.П. Сыч, М.В. Ежов, В.В. Фадеев // *Consilium Medicum.* – 2024. – Т. 26. – № 1. – С. 7–11.

5. **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. [**Scopus, PubMed**]

6. **Ермолаева, А.С.** Амиодарон-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.

7. **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. [**Scopus**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

$^{99m}\text{TcO}_4$ – технеций-99м-пертехнетат	ППТ – площадь поверхности тела
Ам – амиодарон	свТЗ – свободный трийодтиронин
АМИГ – амиодарон-индуцированный гипотиреоз	свТЗГК1 – уровень свободного трийодтиронина через 1 месяц терапии глюкокортикоидами
АМИТ – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз	свТЗГК1мес – уровень свободного трийодтиронина через 1 месяц терапии глюкокортикоидами
АМИТ1 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа	свТЗ _{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного трийодтиронина
АМИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа	свТЗ _{манифест} – уровень свободного трийодтиронина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза
АМИТ2 _{клинич} – длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов	свТ4 – свободный тироксин
АМИТ2 _{лаб} – длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов	свТ4ГК1мес – уровень свободного тироксина через 1 месяц терапии глюкокортикоидами
АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона	свТ4 _{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного тироксина
АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе	свТ4 _{манифест} – уровень свободного тироксина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза
ГК – глюкокортикоиды	свТ4/свТЗ _{макс} – соотношение максимальных значений свободных фракций тироксина и трийодтиронина
ИЗ $^{99m}\text{TcO}_4$ – индекс захвата технеция-99м-пертехнетата	свТ4/свТЗ _{манифест} – соотношение свободных фракций тироксина и трийодтиронина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза
ИМТ – индекс массы тела	ТТГ – тиреотропный гормон
Объем ЩЖ _{АМИТ2} – объем щитовидной железы при развитии тиреотоксикоза	УЗИ – ультразвуковое исследование
Объем ЩЖ _{исходно} – объем щитовидной железы при назначении амиодарона	ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
Объем ЩЖ _{ППТ} – объем щитовидной железы, скорректированный на площадь поверхности тела	ЩЖ – щитовидная железа