

ПРОЕКТ ФЕДЕРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.Н. Гринева¹, У.А. Цой^{1*}, Т.Л. Каронова¹, Т.В. Андрейченко¹, Г.А. Богданова¹, В.Э. Ванушко², А.Б. Далматова¹, И.Н. Данилов¹, Е.В. Иваниха¹, Д.С. Лебедев¹, Т.В. Малахова³, Е.Н. Михайлов¹, Д.В. Рыжкова¹, Б.А. Татарский¹, Е.А. Трошина², В.В. Фадеев⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Амиодарон — антиаритмический препарат, который применяют для лечения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий. Молекула амиодарона сходна по структуре с молекулой тироксина и содержит два атома йода. Амиодарон и его основной активный метаболит дезэтиламиодарон оказывают прямое дозозависимое цитотоксическое действие на фолликулярные клетки щитовидной железы (ЩЖ). Это приводит к тому, что у части пациентов, получающих амиодарон, может развиваться дисфункция ЩЖ: амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АиГ) или амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АиТ). Диагностика, классификация и лечение амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ представляют сложную задачу для клинициста. Настоящий проект клинических рекомендаций разработан группой специалистов, обладающих большим опытом диагностики и лечения амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ. АиГ не требует обязательной отмены амиодарона. Лечение тироксином рекомендуется всем больным с манифестным АиГ, субклинические формы АиГ не всегда требуют его назначения. Выделяют два основных типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза: АиТ 1 типа (является гипертиреозом, который развивается вследствие избыточного поступления йода, при автономных узлах ЩЖ или латентной болезни Грейвса) и АиТ 2 типа (развивается вследствие деструктивного тиреоидита из-за цитотоксического эффекта амиодарона). Также выделяют смешанную форму АиТ, для которой характерно сочетание обоих механизмов. Для автономного АиТ1 характерно наличие одного или нескольких «горячих» узлов в ЩЖ. Наличие высокого уровня антител к рецептору тиреотропного гормона или типичных клинических проявлений подтверждает диагноз диффузного токсического зоба и, следовательно, АиТ1. В качестве основного метода дифференциальной диагностики АиТ1 и АиТ2 предлагается использовать цветное доплеровское картирование (ЦДК), где наличие «образца 0», как правило, указывает на АиТ2, наличие «образцов I–III» с большей долей вероятности свидетельствует об АиТ1. При АиТ1 показана терапия антигипотиреотическими препаратами, а при АиТ2 — глюкокортикоидами. Их комбинация рекомендуется при смешанном варианте АиТ. Больным АиТ с прогрессирующим ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии, которые не отвечают на медикаментозную терапию, рекомендуется выполнение тиреоидэктомии в максимально короткие сроки. Если нет клинического подозрения на нарушение функции ЩЖ, то оценку тиреоидных гормонов необходимо выполнять не раньше чем через 3 мес от начала лечения амиодароном, затем каждые 6 мес.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амиодарон; щитовидная железа; амиодарон-индуцированный гипотиреоз; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз; деструктивный тиреоидит; тиреоидэктомия.

DRAFT OF THE FEDERAL CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AMIODARONE-INDUCED THYROID DYSFUNCTION

© Elena N. Grineva¹, Ulyana A. Tsoy^{1*}, Tatyana L. Karonova¹, Tatyana V. Andreychenko¹, Galina A. Bogdanova¹, Vladimir E. Vanushko², Anna B. Dalmatova¹, Ivan N. Danilov¹, Elena V. Ivanikha¹, Dmitry S. Lebedev¹, Tatyana V. Malakhova³, Evgeny N. Mikhailov¹, Daria V. Ryzhkova¹, Boris A. Tatarskiy¹, Ekaterina A. Troshina², Valentin V. Fadeev⁴

¹Almazov National Medical Research Centre, St-Petersburg, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Pavlov University, St-Petersburg, Russia

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Amiodarone is an antiarrhythmic drug that is commonly used for treatment of various supraventricular and ventricular arrhythmias. Amiodarone and its main active metabolite desethylamiodarone have a direct dose-dependent cytotoxic effect on thyroid follicular cells. Consequently, some patients receiving amiodarone may develop thyroid dysfunction: amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) or amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). The diagnosis, classification, and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction remain to be a challenge to all clinicians deal with this problem.



This draft of clinical recommendations was developed by a group of specialists experienced in the diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. AIH does not require amiodarone withdrawal. Thyroxine treatment is recommended for all patients with manifest AIH, subclinical forms of AIH do not always need its prescription. There are two main types of amiodarone-induced thyrotoxicosis: AIT type 1 (is a hyperthyroidism that develops due to excessive iodine intake in autonomous thyroid nodules or latent Graves' disease) and AIT type 2 (develops due to destructive thyroiditis because of the cytotoxic effect of amiodarone). In addition, there is a mixed form, which has features of both types of AIT. Autonomous AIT 1 is characterized by the presence of one or more «hot» nodules in the thyroid. Elevated TSH receptor antibodies or typical clinical manifestations confirm the diagnosis of diffuse toxic goiter and, consequently, AIT1. Colour-flow Doppler sonography (CFDS) is proposed as the basic method of differential diagnosis of AIT 1 and AIT 2. CFDS «pattern 0», usually indicates AIT 2, the presence of «patterns I-III» mostly typical for AIT 1. The thyreostatics are recommended for AIT 1, oral glucocorticoids for AIT 2 and their combination for a mixed AIT. Emergency thyroidectomy should be applied to patients with deteriorating cardiovascular pathology and ineffective drug therapy. In the absence of clinical suspicion on thyroid dysfunction, thyroid hormones assessment should be done 3 months after the start of amiodarone treatment, thereafter every 6 months.

KEYWORDS: amiodarone; thyroid; amiodarone-induced hypothyroidism; amiodarone-induced thyrotoxicosis; destructive thyroiditis; thyroidectomy.

1. ВСТУПЛЕНИЕ

Амиодарон (Ам) — широко используемый антиаритмический препарат, который имеет электрофизиологические эффекты, присущие всем четырем классам антиаритмических препаратов, с наиболее выраженным эффектом III класса (удлинение потенциала действия кардиомиоцита) — вначале был предложен в качестве вазодилатора и антиангинального средства. Позже (в 1969 г.) были замечены его антиаритмические свойства, и в 1985 г. он был одобрен FDA для лечения рецидивирующих жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [1]. В настоящее время Ам применяют для лечения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий [2, 3]. Ам представляет собой производное бензофурана, молекула которого напоминает таковую основного гормона щитовидной железы (ЩЖ) — тироксина (рис. 1). Каждая молекула Ам содержит 2 атома йода, что составляет примерно 37% ее молекулярного веса [4–6]. Прием 200–600 мг Ам в день приводит к поступлению в циркуляторное русло от 7 до 21 мг свободного йода, что превышает суточную потребность в йоде (150–250 мкг) в 40–140 раз. Ам и, в большей степени, его основной активный метаболит дезэтиламиодарон (ДЭАм) оказывают прямое дозозависимое цитотоксическое действие на фолликулярные клетки ЩЖ [7]. Кроме того, как Ам, так и ДЭАм обладают способностью к накоплению в различных тканях и органах:

в основном в жировой ткани, печени, легких и, в меньшей степени, в сердце, почках, мышцах и ЩЖ [8]. Оба вещества, Ам и ДЭАм, длительно сохраняются в организме (период полужизни составляет в среднем $52,6 \pm 23,7$ и $61,2 \pm 31,2$ дня соответственно) [8, 9], при этом у больных ожирением клиренс дополнительно снижается на 22%, а у лиц старше 65 лет — на 46% [10]. Такие особенности метаболизма лекарственного препарата приводят к тому, что и Ам, и его метаболит ДЭАм могут длительно сохраняться в циркуляции после прекращения лечения [4, 11], а значение соотношения ДЭАм/Ам, по мнению некоторых исследователей, может быть использовано в качестве предиктора того или иного варианта развития нарушения функции ЩЖ. Так, повышение соотношения ДЭАм/Ам характерно для развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, а его снижение — для развития амиодарон-индуцированного гипотиреоза [12]. У большинства больных (около 80%), получающих Ам, нарушения функции ЩЖ не развиваются в течение всего периода лечения [13]. Однако терапия Ам может приводить к развитию как амиодарон-индуцированного гипотиреоза (АиГ), так и амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АиТ) [5, 14, 15]. Диагностика, классификация и лечение амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ, в частности АиТ, довольно сложны из-за отсутствия исследований с достаточной доказательной силой и наличия противоречивых мнений экспертов [16–18].

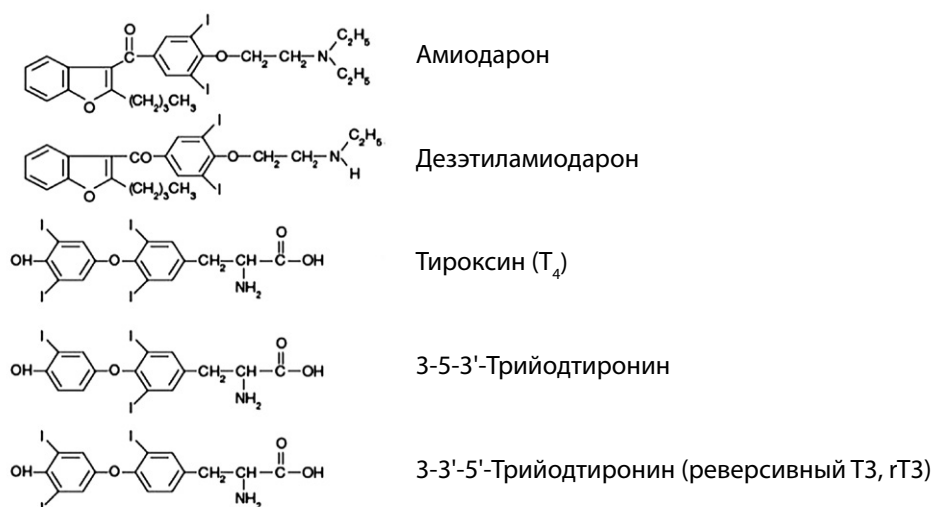


Рисунок 1. Химические формулы амиодарона, дезэтиламиодарона и тиреодных гормонов [5].

2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Поиск литературы

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронной базе данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и РИНЦ. Глубина поиска составляла 30 лет.

Уровни рекомендаций

Для оценки рекомендаций были использованы шкалы уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР). Шкалы представлены в таблицах 1–3.

3. ЭФФЕКТЫ АМИОДАРОНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ЩЖ

Влияние Ам на ЩЖ обусловлено как наличием в составе его молекулы большого количества йода, так и специфическими эффектами его молекулы.

У больных, получающих Ам, обычно обнаруживаются изменения в уровне гормонов ЩЖ и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). Выделяют ранние (в течение первых 3 мес лечения Ам) и хронические (при лечении более 3 мес) эффекты Ам.

3.1. Эффекты, связанные с поступлением йода в ЩЖ

В ответ на поступление с Ам избыточного количества йода ЩЖ блокирует его органификацию (так называемый острый эффект Вольфа–Чайкова (Wolff–Chaikoff effect)); продукция тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

снижается, а уровень ТТГ повышается [19]. В дальнейшем происходит адаптация ЩЖ, которая заключается в торможении транспорта йода и ускользании от эффекта Вольфа–Чайкова: интратиреоидная концентрация йода падает ниже порога ингибирования, что позволяет восстановить органификацию йода. В результате этого происходит нормализация сывороточной концентрации T_4 и ТТГ [20].

3.2. Эффекты, обусловленные собственно амиодароном

Ам и его основной метаболит ДЭАм оказывают существенное влияние на дейодиназы (Д1 и Д2), ответственные за метаболизм тиреоидных гормонов. Торможение Ам активности Д1 в тканях (главным образом в печени) и Д2 в передней доле гипофиза приводит к уменьшению сывороточной и питуитарной концентрации T_3 , увеличению реверсивного T_3 (rT_3), что, в свою очередь, вызывает увеличение секреции T_4 и ТТГ [21]. Следует заметить, что для Ам этот эффект описан только *in vitro*; полагают, что *in vivo* торможение активности дейодиназ осуществляет ДЭАм [7, 21]. Ам также способен блокировать поступление T_4 в печень и уменьшать таким образом его метаболизм.

Считается, что ранние эффекты Ам, основным из которых является небольшое повышение ТТГ, обусловлены преимущественно реакцией ЩЖ на поступление в нее больших количеств йода. Изменения тиреоидных гормонов во время длительного лечения вызваны действием собственно Ам. Длительный прием Ам сопровождается незначительным повышением общего T_4 (oT_4), свободного T_4 (св. T_4) и rT_3 . Сывороточная концентрация общего T_3 (oT_3) и свободного T_3 (св. T_3) снижается, оставаясь на уровне нижней границы нормы. Что касается ТТГ, то его концентрация обычно остается в пределах нормальных значений, имея тенденцию к снижению при большой длительности лечения и/или большой суммарной дозе Ам [22]. Результаты тестов, оценивающих функцию щитовидной железы у лиц с эутиреозом, получающих Ам, представлены в таблице 4.

4. АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

4.1. Эпидемиология и клинические проявления

Распространенность манифестного АиГ варьирует от 5 до 11% [23–25]. Субклинический гипотиреоз,

по данным тех же исследований, обнаруживается у 20–26% больных, получающих длительную терапию Ам. У жителей Санкт-Петербурга, находившихся на длительном лечении Ам, распространенность манифестного АиГ оказалась сопоставимой с европейской популяцией — 9% [26].

Несмотря на то что АиГ может быть обнаружен у больных с неизменной ЩЖ, наличие предсуществующего хронического аутоиммунного тиреоидита значительно увеличивает риск его развития. Кроме того, АиГ чаще развивается у женщин и лиц старшего возраста. Сочетание женского пола и носительства антииреоидных антител увеличивает относительный риск развития АиГ в 13,5 раза по сравнению с мужчинами без антител [11]. Наиболее известный патогенетический механизм развития АиГ заключается в том, что ЩЖ, пораженная аутоиммунным процессом, в условиях хронического поступления йода в большом количестве неспособна к ускользанию от эффекта Вольфа–Чайкова. В результате продукция тиреоидных гормонов снижается, и развивается гипотиреоз. Более того, имеются данные о том, что значительное поступление йода может нарушать его органификацию даже в нормальной ЩЖ [27]. Кроме перечисленных, к факторам, повышающим риск развития йод-индуцированного гипотиреоза, относят также наличие в анамнезе гемитиреоидэктомии по поводу узлового нетоксического зоба, лечения гипертиреоза, талассемии (тиреоидный гемосидероз) и хронической болезни почек [28]. Что касается срока развития АиГ после начала терапии Ам, то он варьирует от нескольких недель до 39 мес [29].

Симптомы АиГ аналогичны таковым при гипотиреозе любой другой этиологии. Следует помнить, однако, что Ам назначают больным, уже имеющим нарушенную функцию левого желудочка, а некоторые проявления гипотиреоза (снижение переносимости физических нагрузок, одышка и т. д.) напоминают симптомы застойной сердечной недостаточности и, таким образом, могут быть неправильно истолкованы как ее прогрессирование. Как сам Ам, так и недостаток тиреоидных гормонов способны удлинять интервал Q–T и приводить к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», но в меньшей степени, чем такие антиаритмические препараты, как ибутилид, дофетилид и соталол [1].

Таблица 4*. Результаты тестов, оценивающих функцию щитовидной железы у лиц с эутиреозом, получающих амиодарон

Гормон	Кратковременные эффекты амиодарона (3 мес и меньше)	Эффекты, связанные с длительной терапией амиодароном
T_4 (общий и свободный)	Повышен	Слегка повышен или на верхней границе нормы
T_3 (общий и свободный)	Снижен	Слегка снижен или на нижней границе нормы
Реверсивный T_3	Повышен	Повышен
ТТГ	Повышен	Норма

ТТГ — тиреотропный гормон; T_3 — трийодтиронин; T_4 — тироксин.

*адаптировано из Bartalena LA, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7:55–66.

4.2. Диагностика и лечение

Диагноз манифестного АиГ подтверждается высоким уровнем ТТГ (обычно выше 10 мМЕ/л) и низкими значениями св. T_4 .

Заместительную терапию T_4 назначают всем больным манифестным гипотиреозом, стремясь к уровню ТТГ в диапазоне верхней трети нормальных значений или даже немного выше нормы (но ниже 10 мМЕ/л). Следует заметить, что больные АиГ для нормализации сывороточной концентрации ТТГ нередко нуждаются в более высоких дозах T_4 . Этот феномен связывают со способностью Ам ингибировать превращение T_4 в T_3 в периферических тканях, поэтому на фоне заместительной терапии T_4 допускаются слегка повышенные значения св. T_4 , но при нормальных значениях ТТГ [30].

При наличии субклинического гипотиреоза (ТТГ выше нормы, T_4 в пределах референсных значений) T_4 обычно не назначают (за исключением отдельных случаев), но при этом контролируют сывороточную концентрацию ТТГ и св. T_4 каждые 4–6 мес в связи с риском развития манифестного гипотиреоза. С другой стороны, известно о восстановлении эутиреоза после отмены Ам у части больных, ранее не страдавших заболеваниями ЩЖ [22].

В целом заместительная терапия АиГ не отличается от терапии гипотиреоза, вызванного другими причинами. Ам не отменяют, если он эффективно контролирует нарушения ритма, по поводу которых был назначен [29]. В случае прекращения терапии Ам T_4 может быть отменен или его доза уменьшена в связи с тем, что у 50% больных восстанавливается эутиреоз в течение последующих 2–3 мес [24]. Алгоритм врачебной тактики при выявлении АиГ представлен на рисунке 2.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1: АиГ не требует обязательной отмены Ам. Лечение T_4 рекомендуется всем больным с манифестным АиГ. Нет необходимости в назначении T_4 лицам с субклиническим гипотиреозом (за исключением отдельных категорий больных), но в связи с возможным

прогрессированием субклинического гипотиреоза в манифестный этим больным следует оценивать функцию ЩЖ каждые 4–6 мес.

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — В.
Уровень достоверности доказательств (УДД) — 3.

5. АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ

5.1. Эпидемиология и клинические проявления

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АиТ) чаще развивается в йододефицитных регионах. Кроме того, в отличие от АиГ, он встречается в 3 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Как правило, АиТ обнаруживают через несколько месяцев после лечения Ам, однако он может развиваться в любые сроки от начала терапии и даже спустя месяцы после его отмены [5, 11].

Различают два типа АиТ. АиТ 1 типа развивается в результате избыточного неконтролируемого синтеза тиреоидных гормонов из-за поступления больших количеств йода в ЩЖ больных, обычно уже имеющих один или несколько узлов в ЩЖ (автономный тиреотоксикоз) или латентную болезнь Грейвса–Базедова (БГ, диффузный токсический зоб). АиТ 2 типа, или деструктивный тиреотоксикоз, — следствие ассоциированного с йодом и/или Ам воспаления и деструкции ЩЖ и поступления в циркуляцию уже синтезированных в ЩЖ тиреоидных гормонов. Выделяют также смешанный (вызванный сочетанием деструкции фолликулярного эпителия ЩЖ с гиперпродукцией тиреоидных гормонов) тип АиТ [31].

Клинические проявления АиТ разнообразны и в целом аналогичны симптомам тиреотоксикоза, вызванного любой другой причиной. Однако следует учитывать, что вследствие наличия у Ам бета-блокирующего эффекта симптомы тиреотоксикоза, обусловленные активацией симпатической нервной системы (тремор, потливость, тахикардия), могут отсутствовать [32]. Чаще других симптомов, особенно у лиц старшего возраста, обнаруживают

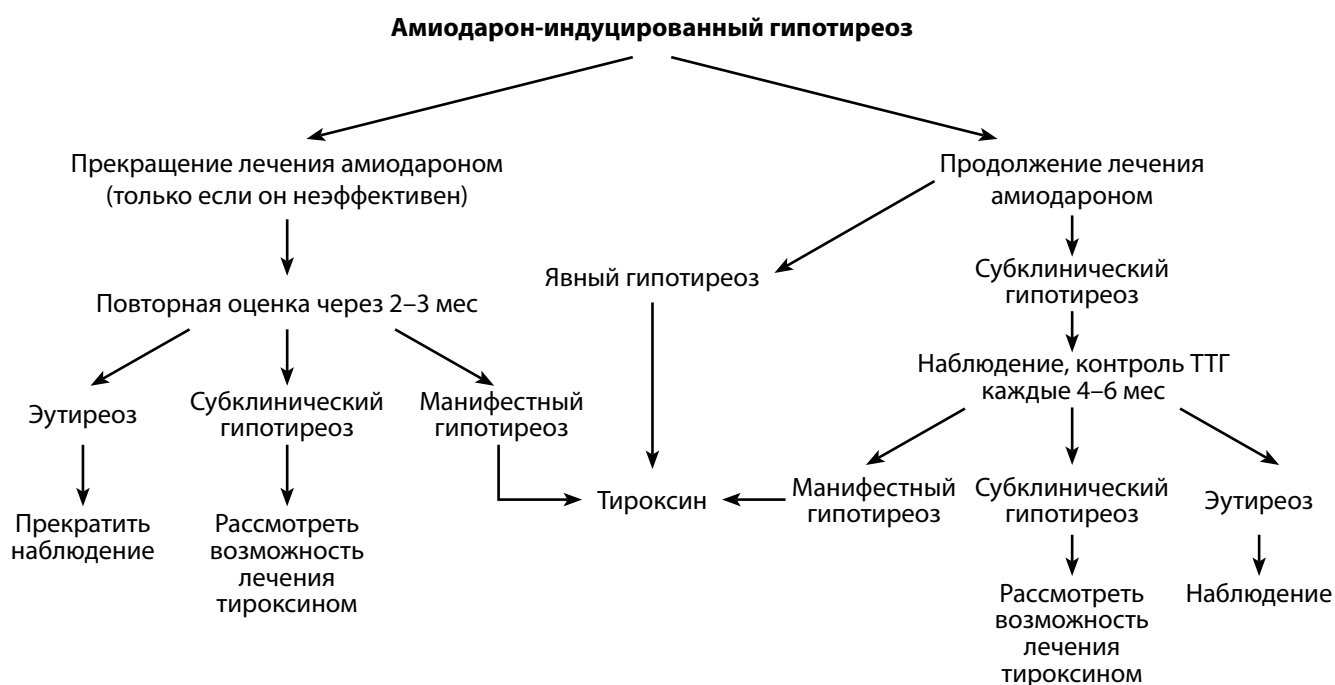


Рисунок 2. Алгоритм действий при выявлении амиодарон-индуцированного гипотиреоза.

снижение массы тела. Типичным для АиТ также считают ухудшение течения прежде стабильной сердечно-сосудистой патологии, в частности, нарушений ритма сердца, или появление новых аритмий, особенно суправентрикулярных [24, 33, 34]. У больных, получающих варфарин, АиТ может приводить к повышенной чувствительности к препарату, требующей уменьшения его дозы [35]. Еще одной особенностью АиТ является очень высокий уровень тиреоидных гормонов при умеренно выраженных клинических проявлениях. Течение АиТ может быть бессимптомным, и заболевание, таким образом, выявляют случайно, при плановом обследовании.

5.2. Диагностика и дифференциальная диагностика амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Диагноз манифестного АиТ подтверждают супрессивным уровнем ТТГ и высокими значениями сывороточной концентрации св. T_4 и св. T_3 . Субклинический АиТ (низкие значения ТТГ и нормальная сывороточная концентрация св. T_4 и св. T_3) не всегда является предшественником манифестного АиТ. Так, по данным Benjamins S. и соавт., манифестный тиреотоксикоз развился лишь у 16 (24,6%) из 65 больных субклиническим АиТ, у остальных 49 в течение 3,4 (0–16) года наблюдения функция ЩЖ не изменилась [24].

Для выбора адекватного лечения АиТ необходимо правильно определить его тип: вызванный гиперпродукцией тиреоидных гормонов, АиТ1, или деструкцией тиреоидного эпителия и утечкой тиреоидных гормонов, АиТ2, а также смешанный вариант АиТ. Диагностика связанного с избыточным поступлением йода и в результате — с повышенным синтезом тиреоидных гормонов автономного тиреотоксикоза (автономный АиТ1) обычно не вызывает проблем. Для него характерно наличие одного или нескольких узлов в ЩЖ (нередко о них известно еще до начала терапии Ам), «горячих» по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) или гиперваскуляризированных по данным цветового доплеровского картирования (ЦДК). При автономном тиреотоксикозе уровень антитиреоидных антител обычно не повышен.

5.2.1. Клинические признаки

Отличить АиТ у больного с латентной БГ (АиТ1) от деструктивного тиреозита (АиТ2) в отсутствие таких клинических синдромов, как офтальмопатия (иногда претибиальная микседема и, еще реже, акропатия), чрезвычайно сложно, так как симптомы собственно тиреотоксикоза не отличаются.

В определенной степени в дифференциальной диагностике помогает тот факт, что АиТ1, в отличие от АиТ2, развивается в более короткие сроки после начала терапии Ам [36].

5.2.2. Лабораторная диагностика

Наличие антител к рецептору ТТГ (рТТГ), как правило, указывает на то, что в основе АиТ1 лежит БГ, однако небольшое повышение уровня этих антител не исключает наличие АиТ2. В свою очередь, отсутствие повышенного уровня антител к рТТГ не позволяет исключить АиТ1. Что касается антител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину, то их обнаруживают как при АиТ1, так и при АиТ2 типа [37, 38].

Известно, что для АиТ2, как варианта деструктивного тиреозита, характерно преимущественное повышение св. T_4 , в то время как при АиТ1 (как и при болезни Грейвса–Базедова) в большей степени увеличивается продукция св. T_3 [39]. Некоторые исследователи показали, что уровень св. T_4 , так же, как и соотношение св. T_4 /св. T_3 , значительно выше у больных АиТ2, чем при АиТ1, однако разница, как правило, не была статистически значимой [37, 40]. Согласно данным, полученным в другом исследовании, у 75% больных АиТ1 соотношение св. T_4 /св. T_3 (при единицах измерения пмоль/л) составило менее 3,10, в то время как у 75% больных АиТ2 соотношение св. T_4 /св. T_3 (при единицах измерения пмоль/л) было более 3,65 [41]. Таким образом, применение соотношения св. T_4 /св. T_3 в дифференциальной диагностике двух типов тиреотоксикоза затруднено из-за невысокой диагностической точности этого показателя, а также отсутствия общепринятой точки разделения. Однако при оценке конкретного случая следует учитывать, что при АиТ2 как св. T_4 , так и соотношение св. T_4 /св. T_3 несколько выше, чем у больных АиТ1 [4].

Определение сывороточной концентрации интерлейкина-6 сегодня мало используется в клинической практике, однако известно, что его концентрация значительно увеличена у больных АиТ2, в то время как она обычно нормальная или слабо повышена при АиТ1 [42].

5.2.3. Инструментальные методы диагностики

Дифференциальная диагностика АиТ1 и АиТ2 должна базироваться на нескольких методах, поскольку ни один из них не позволяет выявить строго специфические изменения. Радиометрия ЩЖ с использованием ^{123}I -йодида натрия (^{131}I -йодида натрия) — классический тест для дифференциальной диагностики тиреотоксикоза, связанного с повышенной продукцией тиреоидных гормонов и вызванного их утечкой из поврежденной ЩЖ, неинформативна в регионах с достаточным и высоким снабжением йодом. У больных АиТ1, проживающих в таких регионах, захват йода ЩЖ всегда подавлен [30, 43]. В йододефицитных регионах при АиТ1 захват йода ЩЖ может быть не только повышенным, но и нормальным или сниженным [30]. Низкий захват йода или его отсутствие у больного, проживающего в йододефицитном регионе, с высокой вероятностью указывает на АиТ2 [4, 5, 24]. Следует учитывать также, что снижение захвата ^{123}I -йодида натрия в регионах с умеренным дефицитом йода может быть проявлением АиТ смешанного генеза [44].

В дифференциальной диагностике АиТ используют также сцинтиграфию ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом и с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом (^{99m}Tc -технетрилом). Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом обладает невысокой чувствительностью и специфичностью [45, 46] в дифференциальную диагностику 1 и 2 типов АиТ. Сегодня более перспективной считают сцинтиграфию с ^{99m}Tc -технетрилом. Метод позволяет не только провести дифференциальный диагноз между двумя типами АиТ, но и выделить смешанный вариант. В 2008 г. Piga M. и соавт. продемонстрировали, что у больных АиТ1 захват ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила был нормальным или повышенным и отсутствовал у всех имевших АиТ2. Результаты исследования у больных смешанным вариантом АиТ отличались от полученных

как при 1, так и 2 типе АиТ: имело место либо слабое стойкое поглощение ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила, либо быстрое вымывание радиофармпрепарата [46]. Похожие данные были опубликованы и другими исследователями [47–49]. По мнению Wang J. и соавт., сцинтиграфия с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом была единственным методом, точно определявшим тип АиТ [48]. Следует отметить, что работы, посвященные оценке эффективности применения сцинтиграфии с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом у больных АиТ, включали небольшое число больных (немногим более 100), что ограничивает рекомендации по широкому применению этой методики [46–51].

Основным тестом, который используют для дифференциальной диагностики АиТ1 и АиТ2, является ЦДК [4, 30].

Классическое ультразвуковое исследование ЩЖ позволяет уточнить ее размеры, наличие и величину узлов в ней. Однако оно малоинформативно в дифференциальной диагностике АиТ [45], так как наличие диффузного зоба или узлов не исключает АиТ2 [46, 52]. Для дифференциальной диагностики типов АиТ используют ЦДК, позволяющее оценить васкуляризацию ЩЖ.

В 1997 г. Bogazzi F. и соавт. описали различные варианты (образцы) васкуляризации ЩЖ, полученные при помощи ЦДК, и предложили использовать их для дифференциальной диагностики АиТ. За «образец 0» авторы приняли отсутствие интрапаренхимальной васкуляризации ЩЖ или единичные точечные участки кровотока; за «образец I» — наличие кровотока в паренхиме железы с очаговым неравномерным распре-

делением или очагов васкуляризации внутри узла; за «образец II» — небольшое усиление доплеровского сигнала с неравномерным распределением или хорошо определяемый кровоток по периферии узла ЩЖ; за «образец III» — значительное усиление доплеровского сигнала с диффузным гомогенным распределением или выраженное усиление кровотока внутри всего узла. Анализируя результаты ЦДК у больных АиТ, они обнаружили «образец 0» у всех больных, имевших АиТ2, а варианты I–III — у всех больных АиТ1 [53]. Полученные данные были подтверждены в последующем на большей популяции больных АиТ [54]. Необходимо отметить, что данная классификация не позволяет выделить смешанный тип АиТ. Тем не менее на сегодня оценку васкуляризации ЩЖ с помощью ЦДК признают самым эффективным методом дифференциальной диагностики АиТ. По результатам шести различных исследований, чувствительность и специфичность метода для диагностики АиТ1 составили 96,8% и 94,1%, а для АиТ2 — 93,6% и 90,1% соответственно [44–46, 52–55]. Следует отметить, что успех применения этого метода в значительной степени зависит от опыта и квалификации специалиста, проводящего исследования [44].

Таким образом, несмотря на отсутствие высокоинформативных методов дифференциальной диагностики АиТ 1 и 2 типов, сочетание рассмотренных выше диагностических признаков позволяет более или менее точно установить тип АиТ (табл. 5). При наличии противоречащих друг другу признаков следует думать о смешанном варианте АиТ.

Таблица 5. Дифференциально-диагностические признаки амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 и 2 типов

Основные диагностические тесты	АиТ1	АиТ2
Предшествующие заболевания ЩЖ	Как правило, имеются	Обычно нет
Данные пальпации (УЗИ) ЩЖ	Могут быть узлы ЩЖ или диффузный зоб	Чаще неизменная ЩЖ
Васкуляризация ЩЖ при ЦДК	Значительно увеличена	Отсутствует/визуализируются единичные сосуды
Св. T_4 (пмоль/л) / св. T_3 (пмоль/л)	<3,1	>3,65
Сывороточный уровень ИЛ-6	Нормальный или слегка повышенный	Значительно повышен
Радиометрия ЩЖ (захват йода ЩЖ)	Чаще высокий/нормальный/снижен	Захват йода значительно снижен или отсутствует
Уровень антител к рТТГ	Высокий уровень, если причиной является болезнь Грейвса–Базедова	Обычно отрицательный
Время начала АиТ после назначения амиодарона	Как правило, короткое (медиана 3,5 мес)	Как правило, длительное (медиана 30 месяцев)
Спонтанная ремиссия	Не развивается	Возможна
Развитие гипотиреоза после разрешения АиТ	Не развивается	Возможно
Терапия первой линии	Тионамиды	Глюкокортикоиды
Необходимость лечения предшествующего заболевания ЩЖ после купирования тиреотоксикоза	Да	Нет

АиТ1 — амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа; АиТ2 — амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; ЩЖ — щитовидная железа; рТТГ — рецептор тиреотропного гормона; св. T_4 — свободный T_4 ; св. T_3 — свободный T_3 ; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЦДК — цветное доплеровское картирование

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2: Для автономного АиТ1 характерно наличие одного или нескольких узлов в ЩЖ, «горячих» по данным сцинтиграфии I^{131} или I^{123} и $^{99m}TcO_4^-$, и/или гиперваскулярных по данным ЦДК.

УУР — В. УДД — 3.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3: Наличие высокого уровня антител к рТТГ или типичных клинических проявлений подтверждает диагноз БГ (диффузного токсического зоба) и, следовательно, АиТ1.

УУР — А. УДД — 2.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4: В качестве основного метода дифференциальной диагностики АиТ1 и АиТ2 рекомендуется использовать ЦДК, где наличие «образца 0», как правило, указывает на АиТ2, наличие «образцов I–III» с большей долей вероятности свидетельствует об АиТ1. Соотношение св. T_4 /св. T_3 , данные УЗИ ЩЖ, результаты радиометрии и сцинтиграфии ЩЖ с I^{131} или I^{123} и $^{99m}TcO_4^-$ носят вспомогательный характер

УУР — В. УДД — 3.

5.3. Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Развитие АиТ значительно ухудшает течение предшествующей сердечно-сосудистой патологии и увеличивает риск неблагоприятных исходов, в том числе смерти больных. Именно поэтому лечение тиреотоксического синдрома начинают сразу после его выявления. Ам обычно отменяют, если нет доказательств того, что он эффективно контролирует нарушения ритма, по поводу которых был назначен. Тактика лечения АиТ 1 и АиТ2 отличается.

5.3.1. Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа

Лечение АиТ1 проводят препаратами, блокирующими синтез тиреоидных гормонов, — тионамидами. Следует учесть, что стандартные дозы препаратов недостаточно эффективны из-за большого количества интратиреоидного йода. Суточная доза метимазола или тиамазола составляет обычно 40–60 мг в два приема, пропилтиоурацила — 400–600 мг (100–150 мг 4 раза в день). Хотя доза может быть уменьшена через 6–12 нед, часто требуется длительное лечение большими дозами препарата. Если нет сомнения в том, что это 1 тип, а не смешанный вариант АиТ, кортикостероиды добавлять не рекомендуется (рис. 3) [42].

В качестве второго препарата для лечения тяжелого АиТ1 во многих странах назначают перхлорат калия (или в последнее время перхлорат натрия) на 4–6 нед. Перхлорат калия блокирует активное поступление йода в ЩЖ за счет ингибирования натрий/йодного ко-транспортера. В результате интратиреоидное содержание йода уменьшается, и терапевтический эффект тионамидов усиливается [56, 57]. Однако в России он не зарегистрирован, поэтому его применение в настоящее время невозможно.

Для быстрой нормализации функции ЩЖ (особенно при тяжелом тиреотоксикозе, когда принято решение о тиреоидэктомии по жизненным показаниям) назначают карбонат лития. Он ингибирует протеолиз и уменьшает высвобождение из ЩЖ уже синтезированных тиреоидных гормонов [58–60]. Карбонат лития

назначают в дозе 300 мг каждые 6–8 ч. Получить эффект удастся уже к концу 1-й — началу 2-й недели. Следует помнить, что лечение карбонатом лития тиреотоксикоза — это лечение off-label; препарат очень осторожно применяют у больных с дисфункцией миокарда, сохраняя его концентрацию в сыворотке крови в диапазоне 0,4–1,2 мЭкв/л [60].

После восстановления эутиреоза больным АиТ1 показана абляция ЩЖ (оперативное лечение или радиоiodотерапия). Радиоiodотерапия для лечения АиТ1 может быть назначена через 6–12 мес после отмены Ам [30].

5.3.2. Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа

Хотя при АиТ2 возможна спонтанная ремиссия, его рекомендуют лечить так как развитие тиреотоксикоза часто сопровождается ухудшением имеющейся у больного сердечно-сосудистой патологии. Предпочтение отдают преднизолону, доза которого обычно составляет 30–40 мг в сутки, длительность лечения 8–12 нед. Уменьшают дозу преднизолона после нормализации периферических гормонов очень медленно во избежание рецидива тиреотоксикоза (рис. 3) [42, 61]. В течение последних лет появились единичные работы, посвященные изучению эффективности больших доз парентеральных форм глюкокортикостероидов для лечения АиТ2 [62, 63]. Противоречивость полученных в этих исследованиях результатов может быть связана с небольшим количеством включенных больных, а также различиями в дозах и схемах назначения парентеральных глюкокортикостероидов [62, 63], что делает необходимым проведение дальнейших исследований в этой области.

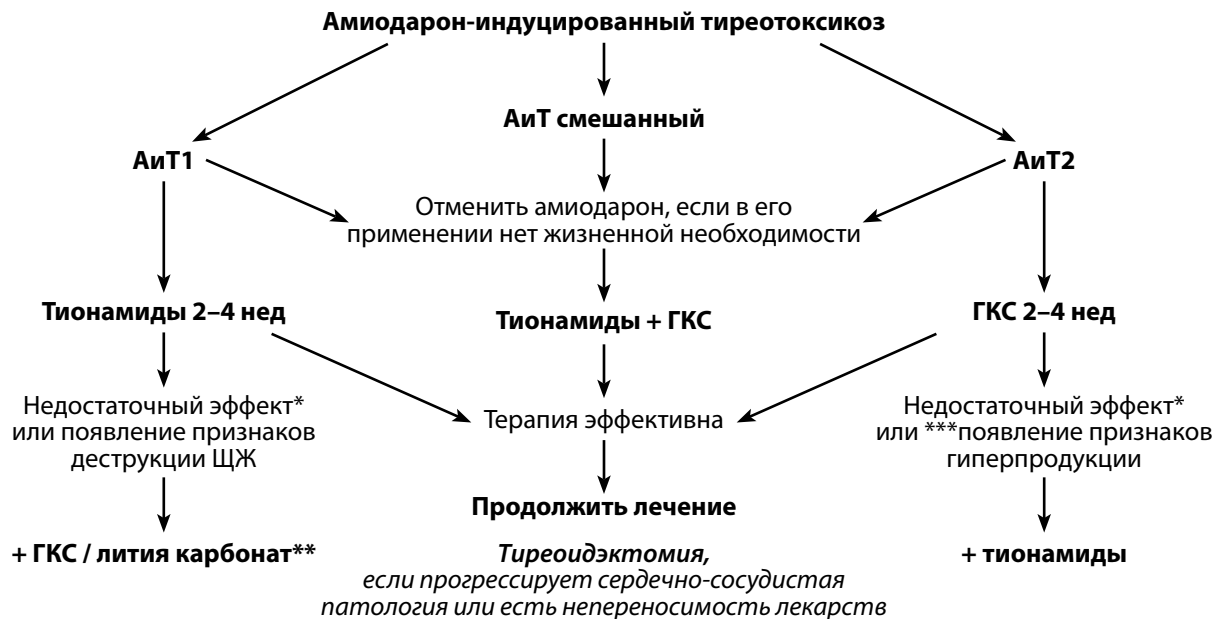
5.3.3. Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза смешанного генеза

Смешанный вариант АиТ, представляющий собой сочетание деструктивного процесса в ЩЖ с повышенной продукцией тиреоидных гормонов, должен быть заподозрен при наличии противоречащих друг другу диагностических тестов. В этом случае назначают комбинированную терапию тионамидами и преднизолоном в стандартных для лечения АиТ дозах (рис. 3). Такая терапия, по мнению Bogazzi и соавт., еще и помогает в определенной степени различить типы АиТ. Если после 2-недельного лечения уровень св. T_3 снизится более чем на 50% от исходного, у больного, вероятно, 2 тип АиТ — следует отменить тионамиды и продолжить терапию преднизолоном. В случае повышения сывороточной концентрации св. T_3 более вероятным предполагается АиТ1 типа, что ведет за собой отмену преднизолона и продолжение терапии тионамидами [37, 61].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5: Больным АиТ1 показаны антитиреоидные препараты в больших, чем стандартные, дозах. У больных АиТ2 терапию следует начинать с глюкокортикоидов.

Комбинация антитиреоидных препаратов и глюкокортикоидов рекомендуется при смешанном варианте АиТ.

УУР — В. УДД — 3.



* Отсутствие снижения T_4 и T_3 на 30% от исходного уровня.

** На короткий срок, перед операцией.

*** Усиление кровотока по ЦДК.

Рисунок 3. Алгоритм лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.

5.3.4. Хирургическое лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Длительность медикаментозной терапии до достижения эутиреоидного состояния у больных АиТ может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев [30, 64]. Сохраняющийся в течение этого времени избыток тиреоидных гормонов может существенно ухудшить течение основной сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, в некоторых случаях отмена Ам нежелательна даже у больных АиТ1, так как он может быть единственным эффективным антиаритмическим препаратом [30, 65]. Известно, что Ам за счет блокирования образования T_3 из T_4 на периферии способен уменьшать проявления тиреотоксикоза, и его отмена, таким образом, способна привести к увеличению уровня T_3 , ухудшению течения заболевания и развитию опасных аритмий [64, 66, 67]. Также нередко назначение антитиреоидных препаратов ассоциировано с развитием побочных эффектов (например, гепатотоксичности и миелотоксичности), что является препятствием для продолжения лечения [42, 68]. Во всех этих случаях быстрое купирование тиреотоксикоза позволяет улучшить течение сердечно-сосудистой патологии и уменьшить риск летальных исходов. Оптимальным и эффективным способом достижения этой цели служит тиреоидэктомия (ТЭ). По данным нескольких исследований, включивших в общей сложности 99 больных АиТ, ТЭ с применением общей анестезии была успешной и безопасной [64, 67, 69–71], а в одном смертность составила 9% (3 пациента из 34) [66]. В 2019 г. D. Carpellani и соавт. показали, что среди пациентов с тяжелыми нарушениями систолической функции левого желудочка и АиТ уровень смертности был ниже у тех, кому была выполнена ТЭ по сравнению с получавшими медикаментозную терапию [72]. При нормальной фракции выброса левого желудочка или при легком снижении систолической функции такой разницы выявлено не было. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о преимуществах ТЭ как метода выбора при лечении АиТ у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией [72].

Таким образом, ТЭ показана в случае отсутствия эффекта и/или развития серьезных нежелательных побочных реакций медикаментозной терапии тиреотоксического синдрома и ухудшения симптоматики со стороны сердечно-сосудистой системы. Оперативное лечение в таком случае выполняется, несмотря на наличие у больного тиреотоксикоза, решение о необходимости такого рода лечения принимается консилиумом в составе эндокринолога, кардиолога, хирурга, анестезиолога. Поскольку операция ассоциирована с высоким риском, она должна быть выполнена в учреждении, имеющем опыт лечения таких больных.

Плазмаферез может быть использован для подготовки к операции, однако, по данным литературы, опыт его применения у больных АиТ ограничивается единичными случаями и не у всех больных оказывается эффективным [67, 73–75].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6: Больным АиТ с прогрессирующим ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии, которые не отвечают на медикаментозную терапию, а также больным с побочными эффектами на фоне медикаментозной терапии рекомендуется выполнение ТЭ в максимально короткие сроки.

УУР — В. УДД — 3.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7: ТЭ в неотложных случаях может осуществляться без достижения эутиреоза, но только в высокоспециализированных учреждениях командой специалистов, обладающих достаточным опытом лечения таких больных

УУР — В. УДД — 3.

6. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ДЛИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ АМИОДАРОНОМ

Ам является одним из самых часто назначаемых лекарственных препаратов для длительного лечения нарушений сердечного ритма [76]. Дисфункция ЩЖ — нечастый, но значимый побочный эффект, развивающийся при лечении Ам [22]. Таким образом, функцию ЩЖ следует оценивать до начала терапии и на всем протяжении лечения Ам [77].

Таблица 6*. Список рекомендаций

Рекомендации	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
РЕКОМЕНДАЦИЯ 1: АиГ не требует обязательной отмены амиодарона. Лечение тироксином рекомендуется всем больным с манифестным АиГ. Нет необходимости в назначении T_4 лицам с субклиническим гипотиреозом (за исключением отдельных категорий больных), но, в связи с возможным прогрессированием субклинического гипотиреоза в манифестный, этим больным следует оценивать функцию ЩЖ каждые 4–6 мес	B	3
РЕКОМЕНДАЦИЯ 2: Для автономного АиТ1 характерно наличие одного или нескольких узлов в ЩЖ, «горячих» по данным сцинтиграфии I^{131} либо I^{123} и $^{99m}TcO_4^-$ и/или гиперваскулярных по данным ЦДК	B	3
РЕКОМЕНДАЦИЯ 3: Наличие высокого уровня антител к рецептору ТТГ или типичных клинических проявлений подтверждает диагноз БГ (диффузного токсического зоба) и, следовательно, АиТ1	A	2
РЕКОМЕНДАЦИЯ 4: В качестве основного метода дифференциальной диагностики АиТ1 и АиТ2 рекомендуется использовать ЦДК, где наличие «образца 0», как правило, указывает на АиТ2, наличие «образцов I–III» с большей долей вероятности свидетельствует об АиТ1. Соотношение св. T_4 /св. T_3 , данные УЗИ ЩЖ, результаты радиометрии и сцинтиграфии ЩЖ с I^{131} или I^{123} и $^{99m}TcO_4^-$ носят вспомогательный характер	B	3
РЕКОМЕНДАЦИЯ 5: Больным АиТ1 показаны анти тиреоидные препараты в больших, чем стандартные, дозах. У больных АиТ2 терапию следует начинать с глюкокортикоидов. Комбинация анти тиреоидных препаратов и глюкокортикоидов рекомендуется при смешанном варианте АиТ	B	3
РЕКОМЕНДАЦИЯ 6: Больным АиТ с прогрессирующим ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии, которые не отвечают на медикаментозную терапию, а также больным с побочными эффектами на фоне медикаментозной терапии рекомендуется выполнение ТЭ в максимально короткие сроки	B	3
РЕКОМЕНДАЦИЯ 7: ТЭ в неотложных случаях может осуществляться без достижения эутиреоза, но только в высокоспециализированных учреждениях командой специалистов, обладающих достаточным опытом лечения таких больных	B	3
РЕКОМЕНДАЦИЯ 8: До начала терапии Ам следует оценить уровень ТТГ и атТПО. Если нет клинического подозрения на нарушение функции ЩЖ, то ТТГ (при необходимости св. T_4 , св. T_3) повторно оценивают не раньше чем через 3 мес от начала лечения, затем каждые 6 мес	B	5

*адаптировано из Bartalena LA, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J. 2018;7:55–66.

До начала рекомендуется определение ТТГ. Оценка антител к тиреопероксидазе (атТПО) позволяет оценить риск развития гипотиреоза. Если ТТГ выше нормы, следует исключить первичный гипотиреоз. При подтверждении гипотиреоза лечение последнего проводят согласно существующим стандартам. Ам может быть назначен больному, получающему заместительную терапию T_4 . Если ТТГ оказался ниже нормы, больному следует исключить тиреотоксикоз, который (в том числе, субклинический) может быть причиной нарушений сердечного ритма.

Больным с нормальными значениями ТТГ может быть назначена терапия Ам без промедления. После инициации терапии Ам, если нет клинического подозрения на нарушение функции ЩЖ, то ТТГ (при необходимости св. T_4 , св. T_3) повторно оценивают не раньше, чем через 3 мес, затем каждые 6 мес [76, 78, 79].

Известно, что АиТ может развиваться не только на фоне терапии Ам, но и в течение длительного времени (18 мес и больше) после отмены Ам [11]. Таким образом, при появлении симптомов тиреотоксикоза у больного, ранее получавшего Ам, следует оценить функцию ЩЖ и при подтверждении тиреотоксикоза расценивать его как АиТ и проводить диагностику и лечение согласно существующим рекомендациям.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8: До начала терапии Ам следует оценить уровень ТТГ и атТПО. Если нет клинического подозрения на нарушение функции ЩЖ, то ТТГ (при необходимости св. T_4 , св. T_3) повторно оценивают не раньше, чем через 3 мес от начала лечения, затем каждые 6 мес.

УУР — В. УДД — 5.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Vassallo P, Trohman RG. Prescribing Amiodarone. *JAMA*. 2007;298(11):1312. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1312>.
- Singh BN. Amiodarone as Paradigm for Developing New Drugs for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52(4):300-305. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31818914b6>.
- Чазов Е.И., Дедов И.И. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритмов сердца // Пособие для врачей. — М.; 2005. [Chazov EI, Dedov II. Cardiac and endocrine aspects of amiodarone therapy in modern practice of heart arrhythmia disorders treatment. *Doctors manual*. Moscow, 2005. (In Russ.)].
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2529-2535. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0180>
- Martino E. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22(2):240-254. doi: <https://doi.org/10.1210/er.22.2.240>.
- Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld ACP, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(3):388-394. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x>.
- Beddows SA, Page SR, Taylor AH, et al. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol*. 1989;38(24):4397-4403. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(89\)90648-5](https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90648-5).
- Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GCA. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J*. 1983;106(4):840-847. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90006-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90006-6).
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*. 2005;118(7):706-714. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.11.028>.
- Fukuchi H, Nakashima M, Araki R, et al. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):329-336. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00987.x>.
- Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med*. 1991;91(5):507-511. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90187-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90187-3).
- Yamato M, Wada K, Hayashi T, et al. Association between Serum Amiodarone and N-Desethylamiodarone Concentrations and Development of Thyroid Dysfunction. *Clin Drug Investig*. 2018;38(1):39-48. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0582-4>.
- Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике. (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) // Российский кардиологический журнал. — 2021. — №2. — С. 63-71. [Sviridenko NYu, Platonova NM, Molashenko NV et al. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice. (Follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):63-71. (In Russ.)].
- Lambert MJ, Burger AG, Galeazzi RL, Engler D. Are Selective Increases in Serum Thyroxine (T₄) due to Iodinated Inhibitors of T₄ Monodeiodination Indicative of Hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(6):1058-1065. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-55-6-1058>.
- Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Молашенко Н.В., и др. Индуцированная амиодароном дисфункция щитовидной железы (патогенез, диагностика, лечение). Обзор // Терапевтический архив. — 2003. — №75(8). — С. 92-96. [Mel'nichenko GA, Sviridenko NYu, Molashenko NV et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: pathogenesis, diagnosis, treatment. Review. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003;75(8):92-6. (In Russ.)].
- Tanda ML, Piantanida E, Lai A, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):812-818. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03268.x>.
- Raghavan RP, Taylor PN, Bhake R et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: an overview of UK management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:936-937. doi: [10.1111/j.1365-2265.2012.04435.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04435.x)
- Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Свириденко Н.Ю., и др. Амиодарон-ассоциированная дисфункция щитовидной железы. Частота развития и возможности коррекции // Кардиология. — 2004. — №10. — С. 32-38. [Platonova NM, Molashenko NV, Sviridenko NYu, et al. Amiodarone-associated thyroid dysfunction. Prevalence and correction possibilities. *Cardiology*. 2004;10:32-38. (In Russ.)].
- Phillippou G, Koutras DA, Pliperingos G, Souvatzoglou A, Moulouopoulos SD. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(6):573-578. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02267.x>.
- Eng PHK. Escape from the Acute Wolff-Chaikoff Effect Is Associated with a Decrease in Thyroid Sodium/Iodide Symporter Messenger Ribonucleic Acid and Protein. *Endocrinology*. 1999;140(8):3404-3410. doi: <https://doi.org/10.1210/en.140.8.3404>.
- Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, Singru PS, Lechan RM, Bianco AC. Inhibition of the Type 2 Iodothyronine Deiodinase Underlies the Elevated Plasma TSH Associated with Amiodarone Treatment. *Endocrinology*. 2010;151(12):5961-5970. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0553>.
- Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):735-751. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.07.001>.
- Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM. Thyroid Function Abnormalities during Amiodarone Therapy for Persistent Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2007;120(10):880-885. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.04.022>.
- Benjamins S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, Rienstra M, van Gelder IC, Links TP. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):9-14. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0018>.
- Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицын С.П. и др. Частота возникновения и предикторы развития амиодарон-ассоциированных дисфункций щитовидной железы // Терапевтический архив. — 2005. — №10. — С. 33-39. [Serdiuk SE, Bakalov SA, Golitsyn SP, et al. Incidence and predictors of thyroid dysfunction caused by long-term intake of amiodarone. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2005;77(10):33-39. (In Russ.)].
- Гринева Е.Н., Дора С.В., Малахова Т.В., Малахова З.Л. Влияние амиодарона на структуру и функцию щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. — 2008. — №54(3). — С. 17-21. [Grineva EN, Dora SV, Malahova TV, Malahova ZL. Amiodarone impact on thyroid structure and function. *Problems of endocrinology*. 2008;54(3):17-21. (In Russ.)].
- Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology*. 2016;134(3):366-371. doi: <https://doi.org/10.1159/000444578>.
- Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2017; 77: 394-404.
- Nademanee K, Piwonka RW, Singh BN, Hershman JM. Amiodarone and thyroid function. *Progr Cardiovasc Dis*. 1989;31(6):427-37. doi: [10.1016/0033-0620\(89\)90017-0](https://doi.org/10.1016/0033-0620(89)90017-0)
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55-66. doi: <https://doi.org/10.1159/000486957>.
- Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:340-348. doi: [10.3275/8298](https://doi.org/10.3275/8298)
- Connolly SJ. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. *Circulation*. 1999;100(19):2025-2034. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.19.2025>.
- Doyle JF, Ho KM. Benefits and Risks of Long-term Amiodarone Therapy for Persistent Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(3):234-242. doi: <https://doi.org/10.4065/84.3.234>.
- Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(1):34-41. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.225>.
- Elnaggar M, Jbeili K, Nik-Hussin N, et al. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Clinical Update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(06):333-341. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0577-7574>

36. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, et al. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):363-368. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0267>.
37. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:533-537. doi: [10.1111/j.1365-2265.2007.02920.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02920.x)
38. Tomisti L, Urbani C, Rossi G, et al. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:585-591. doi: [10.1007/s40618-015-0426-0](https://doi.org/10.1007/s40618-015-0426-0)
39. Sriphrapradang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Ann Med Surg*. 2016;10:69-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.07.024>.
40. Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Recurrence After Amiodarone Reintroduction. *Am J Cardiol*. 2016;117(7):1112-1116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.01.003>.
41. Улупова Е.О., Богданова Г.А., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Соотношение свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 и 2 типов // Трансляционная медицина. — 2018. — №5(3). — С. 28-35. [Ulupova EO, Bogdanova GA, Karonova TL, Grineva EN. Serum free thyroid hormones ratio in amiodarone-induced thyrotoxicosis types 1 and 2. *Translational Medicine*. 2018;5(3):28-35. (In Russ.)]. doi: [10.18705/2311-4495-2018-5-3-28-35](https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-28-35)
42. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2930-2933. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768854>.
43. Daniels G.H. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86:3-8. doi: [10.1210/JCEM.86.1.7119](https://doi.org/10.1210/JCEM.86.1.7119)
44. Theodoraki A, Vanderpump MJ. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84:172-176. doi: [10.1111/cen.12988](https://doi.org/10.1111/cen.12988)
45. Loy M, Perra E, Melis A, et al. Color-flow Doppler sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Acta radiol*. 2007;48(6):628-634. doi: <https://doi.org/10.1080/02841850701342138>.
46. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):423-429. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0348>.
47. Pattison DA, Westcott J, Lichtenstein M, et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun*. 2015;36(4):356-362. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000260>.
48. Wang J, Zhang R. Evaluation of 99mTc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol*. 2017;90:20160836.
49. Censi S, Bodanza V, Manso J, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Clin Nucl Med*. 2018;43(9):655-662. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002207>.
50. OS0ki GCR, Zantut-Wittmann DE, de Oliveira Santos A, et al. Tc-99m Sestamibi Thyroid Imaging in Patients on Chronic Amiodarone Treatment. *Clin Nucl Med*. 2010;35(4):223-227. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181d18e8e>.
51. Souto SB, Fernandes H, Matos MJ, et al. Importance of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in a case of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(7):486-489. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000700009>.
52. Wong R, Cheung W, Stockigt JR et al. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Internal Medicine Journal*. 2003;33:420-426.
53. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Color Flow Doppler Sonography Rapidly Differentiates Type I and Type II Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 1997;7(4):541-545. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.541>.
54. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(7):635-640. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347021>.
55. Eaton SEM, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(1):33-38. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01457.x>.
56. Braverman LE, He X, Pino S, et al. The Effect of Perchlorate, Thiocyanate, and Nitrate on Thyroid Function in Workers Exposed to Perchlorate Long-Term. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):700-706. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1821>.
57. Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. April 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.009>
58. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(2):227-237. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb00781.x>.
59. Dickstein G, Shechner C, Adawi F et al. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med*. 1997;102(5):454-458. doi: [10.1016/S0002-9343\(97\)00047-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00047-8)
60. Papi G, Corsello SM, Pontecorvi A. Clinical Concepts on Thyroid Emergencies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00102>.
61. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, et al. Glucocorticoids Are Preferable to Thionamides as First-Line Treatment for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis due to Destructive Thyroiditis: A Matched Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3757-3762. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0940>.
62. Campi I, Perego GB, Ravogli A, et al. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as a treatment for poorly responsive type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(5):519-524. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0515>.
63. Cappellani D, Urbani C, Manetti L, et al. Effect of high dose intravenous glucocorticoid therapy on serum thyroid hormone concentrations in type 2 amiodarone induced thyrotoxicosis : an exploratory study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;16:Published online 16 April 2020.
64. Gough J, Gough IR. Total Thyroidectomy for Amiodarone-associated Thyrotoxicosis in Patients with Severe Cardiac Disease. *World J Surg*. 2006;30(11):1957-1961. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0673-x>.
65. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Circulation*. 2002;105(11):1275-1277. doi: <https://doi.org/10.1161/circ.105.11.1275>.
66. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical Management of Amiodarone-associated Thyrotoxicosis: Mayo Clinic Experience. *World J Surg*. 2004;28(11):1083-1087. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7599-6>.
67. Kaderli R, Fahrner R, Christ E, et al. Total Thyroidectomy for Amiodarone-induced Thyrotoxicosis in the Hyperthyroid State. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;124(01):45-48. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565094>.
68. Samaras K, Marel GM. Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(3):365-368. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.00566.x>.
69. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? *World J Surg*. 1998;22:537-542. doi: [10.1007/pl00024613](https://doi.org/10.1007/pl00024613)
70. Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery*. 1993;114:1114-1119. doi: [10.5555/uri:pii:0039606093903317](https://doi.org/10.5555/uri:pii:0039606093903317)
71. Meerwein C, Vital D, Greutmann M, Schmid C, Huber GF. Totale Thyreoidektomie bei amiodaroninduzierter Hyperthyreose. *HNO*. 2014;62(2):100-105. doi: <https://doi.org/10.1007/s00106-013-2806-0>.
72. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):242-251. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz041>.

73. Diamond TH, Rajagopal R, Ganda K, et al. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Intern Med J.* 2004;34(6):369-370. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2004.00600.x>.
74. Zhu L, Zainudin SB, Kaushik M, et al. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2016;2016. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0039>
75. Tonnelier A, de Filette J, De Becker A, Deweer S, Velkeniers B. Successful Pretreatment Using Plasma Exchange before Thyroidectomy in a Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Eur Thyroid J.* 2017;6(2):108-112. doi: <https://doi.org/10.1159/000453578>.
76. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A Practical Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone: 2007. *Hear Rhythm.* 2007;4(9):1250-1259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.07.020>.
77. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы // Клиническая медицина. — 2017. — №95(10). — С. 901-904. [Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Algorithm of management of patients treated with amiodarone depending on thyroid functional state. *Clinical Medicine.* 2017;95(10):901-904. (In Russ.)].
78. Siddoway LA. Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring. *American family physician.* 2003;68:2189-2196.
79. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(5):285-295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.005>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Цой Ульяна Александровна**, к.м.н., [Uliana A. Tsoy, MD, PhD]; ведущий научный сотрудник, руководитель НИЛ нейроэндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия); адрес: Россия, 194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>; eLibrary SPIN:3294-285; e-mail: utsoi@mail.ru

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: grineva_e@mail.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н. [Tatjana L. Karonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Андрейченко Татьяна Викторовна [Tatjana V. Andreychenko, MD]; e-mail: andreychenko.t.v@mail.ru

Богданова Галина Александровна [Galina A. Bogdanova, MD]; e-mail: bogdanova_ga@almazovcentre.ru

Ванушко Владимир Эдуардович, д.м.н. [Vladimir E. Vanushko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6338-7490>; eLibrary SPIN: 6097-8990; e-mail: vanushko.thyroid@gmail.com

Далматова Анна Борисовна, к.м.н. [Anna B. Dalmatova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-7477>; eLibrary SPIN: 5995-0259; e-mail: dalmatova.anna@mail.ru

Данилов Иван Николаевич, к.м.н. [Ivan N. Danilov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9540-7812>; eLibrary SPIN: 3267-5056; e-mail: danilov_in@almazovcentre.ru

Иваниха Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Ivanikha, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-6921>; eLibrary SPIN: 2514-0237; e-mail: ivanikha_ev@almazovcentre.ru

Лебедев Дмитрий Сергеевич, д.м.н., профессор РАН [Dmitriy S. Lebedev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2334-1663>; eLibrary SPIN: 3363-2254; e-mail: lebedev_ds@almazovcentre.ru

Малахова Татьяна Владимировна [Tatjana V. Malakhova, MD]; e-mail: tvm35@mail.ru

Михайлов Евгений Николаевич, д.м.н., доцент [Evgeniy N. Mikhailov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6553-9141>; eLibrary SPIN: 2689-1150; e-mail: mikhaylov_en@almazovcentre.ru

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН [Daria V. Ryzhkova MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>; eLibrary SPIN: 7567-6920; e-mail: ryzhkova_dv@almazovcentre.ru

Татарский Борис Алексеевич, д.м.н., профессор [Boris A. Tatarskiy, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7303-9756>; eLibrary SPIN: 1406-8149; e-mail: tatarskiy_ba@almazovcentre.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., член-к.р. РАН, профессор [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л., Андрейченко Т.В., Богданова Г.А., Ванушко В.Э., Далматова А.Б., Данилов И.Н., Иваниха Е.В., Лебедев Д.С., Малахова Т.В., Михайлов Е.Н., Рыжкова Д.В., Татарский Б.А., Трошина Е.А., Фадеев В.В. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2020. — Т.16. — № 2 — С. 12–24. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12693>

Получена: 28.11.2020. Одобрена: 02.12.2020

TO CITE THIS ARTICLE:

Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, Andreychenko TV, Bogdanova GA, Vanushko VE, Dalmatova AB, Danilov IN, Ivanikha EV, Lebedev DS, Malakhova TV, Mikhailov EN, Ryzhkova DV, Tatarskiy BA, Troshina EA, Fadeev VV. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology.* 2020;16(2):12-24. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12693>

Received: 28.11.2020. Accepted: 02.12.2020.