

## АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ 2 ТИПА: ФАКТОРЫ ОТСРОЧЕННОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ



© А.С. Ермолаева\*, В.В. Фадеев

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Глюкокортикоиды являются препаратами первой линии для лечения амиодарон-индуцированного деструктивного тиреоидита. В связи с прогрессированием дисфункции левого желудочка, рецидивами нарушений ритма, увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной когорты пациентов, быстрое восстановление эутиреоза, особенно у лиц пожилого возраста, имеет решающее значение. Однако оно не всегда осуществимо с помощью медикаментозной терапии, поскольку непредсказуемо время достижения эутиреоза в каждом конкретном случае. Выявление факторов, позволяющих спрогнозировать эффективность и длительность терапии глюкокортикоидами, позволит определить верную тактику ведения пациентов.

**ЦЕЛЬ.** Выявить факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 11 пациентов ретроспективного и 22 пациента проспективного исследований в возрасте от 30 до 80 лет (21 мужчина и 12 женщин) с верифицированным амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа, получивших терапию преднизолоном в стартовой дозе 30 мг/сут. Проанализированы анамнестические, антропометрические данные, результаты лабораторно-инструментальной диагностики. Срок наблюдения пациентов составил от 1 года до 5 лет. Эффективность терапии оценивалась по времени достижения эутиреоза, длительности тиреотоксикоза, частоте повторных волн деструкции и рецидивов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средний возраст пациентов составил 57,0 [52,0; 66,0] лет. Через 1 месяц (30 дней) от начала терапии глюкокортикоидами эутиреоз достигнут у 17/33 (51,5%) пациентов,  $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}} < 0,001$ ,  $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}} < 0,001$ . Отсроченное достижение эутиреоза (>30 дней) отмечалось у 48,5% пациентов. Медиана срока достижения эутиреоза составила  $72,0 \pm 3,0$  (95% ДИ: 66,1–77,9) дня, среднее время —  $86,9 \pm 13,4$  (95% ДИ: 60,6–113,1) дня. Медиана срока длительности тиреотоксикоза —  $120,0 \pm 22,1$  (95% ДИ: 76,6–163,4) дня, среднее время —  $137,8 \pm 15,6$  (95% ДИ: 107,2–168,4) дня. Уровень свТ4 через 30 дней терапии зависел от интервала «клиническая симптоматика — лабораторное подтверждение» ( $R^2=0,120$ ,  $p=0,049$ ). Время достижения эутиреоза зависело от возраста ( $R^2=0,185$ ;  $p=0,013$ ). Возраст также был предиктором возникновения повторных волн деструкции (ОШ=0,833, 95% ДИ: 0,709–0,978;  $R^2=0,428$ ,  $p=0,025$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Возраст пациента является прогностическим фактором для времени достижения эутиреоза при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** амиодарон; щитовидная железа; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; глюкокортикоиды; предикторы.

## TYPE 2 AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS: FACTORS OF DELAYED RESPONSE TO GLUCOCORTICOID THERAPY

© Alexandra S. Ermolaeva\*, Valentin V. Fadeev

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

**BACKGROUND.** Glucocorticoids are first-line drugs for the treatment of amiodarone-induced destructive thyroiditis. Due to the progression of left ventricular dysfunction, recurrence of rhythm disturbances and increased risk of adverse cardiovascular outcomes in this cohort of patients, rapid restoration of euthyroidism, especially in the elderly, is crucial. However, it is not always feasible with the drug therapy, because the time to achieve euthyroidism is unpredictable in each individual case. Identification of factors that allow predicting the efficacy and duration of glucocorticoid therapy will help to determine the correct tactics of patient management.

**AIM.** To identify factors of delayed response to glucocorticoid therapy in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis.

**MATERIALS AND METHODS.** The study included 11 retrospective and 22 prospective patients aged 30 to 80 years (21 men and 12 women) with verified type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis, who received prednisolone therapy at a starting dose of 30 mg/day. Anamnestic, anthropometric data, results of laboratory and instrumental diagnostics were analyzed. The follow-up period of patients was 1–5 years. The efficacy of therapy was evaluated by the time to achieve euthyroidism, duration of thyrotoxicosis, frequency of repeated waves of destruction and relapses.

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



**RESULTS.** The average age of the patients was 57.0 [52.0; 66.0] years. After 1 month (30 days) from the start of glucocorticoid therapy, euthyroidism was achieved in 17/33 (51.5%) patients,  $p_{\text{FT4GK-FT4GK1month}} < 0.001$ ,  $p_{\text{FT3GK-FT3GK1month}} < 0.001$ . Delayed achievement of euthyroidism (>30 days) was observed in 48.5% of patients. The median time to achieve euthyroidism was  $72.0 \pm 3.0$  (95% CI: 66.1–77.9) days, the average time was  $86.9 \pm 13.4$  (95% CI: 60.6–113.1) days. The median duration of thyrotoxicosis was  $120.0 \pm 22.1$  (95% CI: 76.6–163.4) days, the average time was  $137.8 \pm 15.6$  (95% CI: 107.2–168.4) days. The level of free thyroxine after 30 days of therapy depended on the interval «clinical symptoms — laboratory confirmation» ( $R^2=0.120$ ,  $p=0.049$ ). Time to achieve euthyroidism depended on age ( $R^2=0.185$ ;  $p=0.013$ ). Age was also a predictor of repeated waves of destruction (OR=0.833, 95% CI: 0.709–0.978;  $R^2=0.428$ ,  $p=0.025$ ).

**CONCLUSION.** Age is a predictive factor for the time to achieve euthyroidism in type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis.

**KEYWORDS:** amiodarone; thyroid; type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis; glucocorticoids; predictors.

## ОБОСНОВАНИЕ

Нарушения ритма сердца — одна из причин смертности и инвалидизации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — проблема, не теряющая своей актуальности. По прогнозам, в связи со старением населения во всем мире распространенность ведущей аритмии — фибрилляции предсердий — в ближайшие годы достигнет масштабов эпидемии, абсолютное бремя может увеличиться более чем на 60% к 2050 г. [1–3].

Амиодарон — йодированное производное бензофурана, высоколипофильный препарат с уникальной фармакокинетикой. Является мощным коронарным и периферическим вазодилататором, что обеспечивает безопасное его применение у пациентов с дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофической кардиомиопатией. Широкое применение амиодарона обусловлено отсутствием проаритмического эффекта, возможностью длительного поддержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, при сочетании с бета-адреноблокаторами — снижением частоты аритмической смерти вследствие желудочковых тахикардий у пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, у лиц с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором его применение является важным дополнением, позволяющим уменьшить количество разрядов дефибриллятора [4–6]. За последние 40 лет амиодарон стал наиболее часто (38–61,8%) назначаемым антиаритмическим средством [7–9]. В связи с широким спектром экстракардиальных нежелательных реакций препарата пациенты нуждаются в тщательном наблюдении со стороны лечащего врача. Зачастую при развитии побочных явлений для успешного лечения необходим междисциплинарный подход [10, 11].

Наиболее сложным видом амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) как по тяжести клинических проявлений, так и возможности дифференциальной диагностики, оптимальной терапевтической тактике, является тиреотоксикоз (АМИТ). Выделяют 2 основных патогенетических типа: АМИТ1 — йод-индуцированный гипертиреоз, возникающий в основном у пациентов с латентной патологией ЩЖ (болезнь Грейвса, функциональная автономия); АМИТ2 — деструктивный тиреодит. В некоторых случаях у пациентов может быть смешанная/неопределенная форма АМИТ, обусловленная сочетанием патогенетических механизмов АМИТ1 и АМИТ2, что затрудняет постановку диагноза [12–14]. Для АМИТ2 характерен как правило низкий уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ),

отсутствие гиперваскуляризации, по данным цветового доплеровского картирования, низкий захват технеция-99м-пертехнетата ( $^{99m}\text{TcO}_4$ ) или технетрила ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI) по результатам сцинтиграфии [15, 16].

Применение пероральных глюкокортикоидов (ГК) в средних дозах (30–40 мг/сут) при умеренном и тяжелом течении АМИТ2 — вариант терапии первой линии. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, подход к лечению широко варьирует, нет единого мнения по расчету стартовой дозы, продолжительности терапии и алгоритму отмены [17, 18]. У трети пациентов медикаментозная коррекция тиреотоксикоза может быть отсроченной [12, 19]. Прогностические факторы длительности тиреотоксикоза на фоне терапии ГК продемонстрированы в единственном проспективном исследовании итальянских коллег: достижение эутиреоза в течение  $\leq 30$  дней наблюдалось при значении свТ4 менее 50 пг/мл и объеме ЩЖ менее 12 мл/м<sup>2</sup> [20]. В проведенном нами ретроспективном анализе достоверной корреляции времени достижения эутиреоза с уровнем свТ4 и объемом ЩЖ не выявлено [21]. Запоздалый ответ представляет серьезную проблему у пациентов с нарастанием дисфункции левого желудочка, увеличивая риски неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [22, 23]. Выявление предикторов отсроченного ответа на терапию ГК позволит оперативно определить оптимальную тактику ведения пациента, при необходимости принять своевременное решение о проведении тиреоидэктомии с грамотной предоперационной подготовкой.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить факторы отсроченного ответа на терапию ГК у пациентов с АМИТ2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

#### Место проведения

Исследование было проведено на базе клиники эндокринологии.

#### Время исследования

В исследование включены пациенты с АМИТ2, проходившие стационарное лечение с января 2006 по декабрь 2014 гг.

### Исследуемые популяции

Применялся сплошной способ формирования изучаемой популяции.

*Критериями включения* являлись: возраст 18–85 лет, манифестный тиреотоксикоз, отсутствие усиления кровотока при цветовом доплеровском картировании (ЦДК), сниженный захват  $^{99m}\text{TcO}_4$  по результатам сцинтиграфии ЩЖ, прием амиодарона не менее 1 месяца или его отмена не более чем за 12 месяцев до развития АмИТ2.

*Критериями не включения* являлись: прием ГК по основному заболеванию, ангиография с использованием йодсодержащего контрастного вещества в течение последних 6 месяцев, прием препаратов лития, интерферона, интерлейкина-2, моноклональных антител, ингибиторов протеинкиназы, беременность и период лактации, выраженная почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства.

### Дизайн исследования

В исследование включены 33 пациента с АмИТ2 (11 пациентов ретроспективного исследования [21] и 22 пациента проспективного рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности различных вариантов терапии ГК), получивших терапию преднизолоном в стартовой дозе 30 мг/сут. Снижение дозы преднизолона на 5 мг каждые 7–10 дней до полной отмены осуществлялось после нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов. Срок наблюдения пациентов составил 1–5 лет.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводился анализ анамнестических (суточная доза, длительность приема амиодарона, сопутствующая сердечно-сосудистая патология), антропометрических данных, оценка функционального состояния ЩЖ: определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободных фракций тироксина (свТ4) и трийодтиронина (свТ3), АТ-ТПО, АТ-рТТГ. Инструментальные методы включали УЗИ ЩЖ с ЦДК, сцинтиграфию с  $^{99m}\text{TcO}_4$ . Медикаментозная терапия осуществлялась преднизолоном в стартовой дозе 30 мг/сут.

### Методы

Подтверждением АмИТ2 являлось наличие сниженного уровня ТТГ  $<0,4$  мЕд/л, превышение значений свТ4  $>23,2$  пмоль/л, референсный или свТ3  $>6,5$  пмоль/л в сыворотке крови, отсутствие усиления кровотока при доплерографии, низкий захват технеция-99м-пертехнетата ( $^{99m}\text{TcO}_4$ ) по результатам сцинтиграфии щитовидной железы ( $<1\%$ ).

Уровни ТТГ (референс 0,4–4,0 мкМЕ/мл), свТ4 (референс 11,5–23,2 пмоль/л) определялись иммунохемилюминесцентным методом (набор Immulite (США)); свТ3 — иммунохемилюминесцентным методом (набор Bayer-ACS:180 (Германия), референс 3,5–6,5 пмоль/л); АТ-ТПО — иммуноферментным методом (набор «Хема-Медика» (Россия), референс 0–60 МЕ/мл); АТ-рТТГ — радиорецепторным методом (набор «CIS Bio International» (Франция), референс 0–1 МЕ/л). УЗИ ЩЖ выполнялось на аппарате Voluson 730 Pro (General Electric, США). Сцинтиграфия ЩЖ с  $^{99m}\text{TcO}_4$  — с помощью вращающейся гамма-камеры GE 400T (General Electric, Бостон, Массачусетс, США). Для вычисления площади поверхности тела использовалась формула Мостеллера:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{(\text{рост (см)} \times \text{вес (кг)} / 3600)}.$$

Скорректированный объем ЩЖ представлял собой соотношение объема ЩЖ, полученного по данным УЗИ, к площади поверхности тела (референс 3,5–13 мл/м<sup>2</sup> [19]). Эффективность терапии оценивалась по времени достижения эутиреоза, длительности тиреотоксикоза, дополнительно оценивалась частота повторных волн деструкции и рецидивов тиреотоксикоза.

Ремиссия АмИТ2 подразумевала достижение эутиреоза — нормализации сывороточных уровней свТ4, свТ3 (подтверждалась дважды при снижении ГК и дважды после отмены с интервалом в 1 месяц) с последующим восстановлением референсного значения ТТГ  $>0,4$  мЕд/л (через 1 и 3 месяца после отмены ГК, в дальнейшем — с интервалом 3 месяца в течение года). 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 считалось превышение референсного уровня тиреоидных гормонов на фоне снижения дозы преднизолона или после его отмены.

### Статистический анализ

Нормальность распределения количественных данных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка и по величине асимметрии и эксцесса. Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]), для категориальных переменных — в процентах. Определение статистической значимости различий между группами для количественных данных проводилось с использованием критерия Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Анализ номинальных данных производился с помощью точного критерия Фишера. Для оценки изменений количественных показателей в связанных выборках использовался критерий Фридмана с последующим post-hoc анализом с поправкой на множественность сравнений. Для выявления связи переменных применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, зависимости — линейный и логистический регрессионный анализ. Для оценки влияния факторов на выживаемость (время достижения эутиреоза на фоне терапии ГК, длительность тиреотоксикоза) — метод Каплана-Мейера с использованием лог-ранк критерия Манталя-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).

### Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании комитета по этике при ассоциации медфармвузов при ПМГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №10-08 от 11 декабря 2008 г.). Информированные согласия на участие в исследовании были подписаны 22 пациентами проспективного исследования, информация по 11 пациентам ретроспективного исследования получена из историй болезней и амбулаторных карт.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 33 пациента с АмИТ2: 21 мужчина (63,6%) и 12 женщин (36,4%).

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. В полученной выборке соотношение мужчин и женщин составило 1,75:1. Декомпенсация сердечно-сосудистой патологии наблюдалась у 12 (36,4%) человек. У мужчин отмечалась большая частота выраженной левожелудочковой недостаточности. Немедикаментозное восста-

новление сердечного ритма в анамнезе проводилось у 14 (42,4%) человек: электрическая кардиоверсия — 6 (18,2%), радиочастотная абляция — 4 (12,1%), имплантация искусственного водителя ритма — 4 (12,1%). Виды нарушений ритма при назначении амиодарона представлены на рис. 1. Среди клинических проявлений АмИТ2 ведущими являлись: рецидивы аритмии — 32 (97,0%), общая слабость — 28 (84,8%), одышка — 21 (63,6%). Гипергидроз — 13 (39,4%), тремор рук — 10 (30,3%) и снижение веса — 9 (27,3%) наблюдались у трети пациентов.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Показатель	Все пациенты	Мужчины	Женщины	P <sub>м-ж</sub> -value
Число пациентов, n (%)	33 (100)	21 (63,6)	12 (36,4)	
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	57,0 [52,0; 66,0]	57,0 [52,0; 67,0]	62,5 [54,0; 66,0]	0,618
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	26,0 [22,8; 29,2]	26,1 [24,4; 29,5]	25,9 [22,6; 28,5]	0,492
ППТ, м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	2,0 [1,8; 2,1]	2,0 [1,9; 2,2]	1,8 [1,8; 1,9]	<b>0,006*</b>
СКФ <sub>СКД-ЕРП</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	76,2 [65,0; 86,7]	74,6 [70,0; 85,0]	79,1 [56,8; 91,8]	0,839
СД2, n (%)	3 (9,1)	2 (9,5)	1 (8,3)	1,000
Стенокардия II, III ФК, n (%)	14 (39,4)	8 (38,1)	5 (41,7)	0,670
Инфаркт миокарда, n (%)	7 (21,2)	6 (28,6)	1 (8,3)	0,223
Инсульт, n (%)	5 (15,2)	3 (14,3)	2 (16,7)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (78,8)	17 (81,0)	9 (75,0)	0,686
НРС, n (%):				
- предсердные	20 (60,6)	11 (52,4)	9 (75,0)	
- желудочковые	4 (15,2)	4 (19,0)	1 (8,3)	0,434
- комбинированные	6 (24,2)	6 (28,6)	2 (16,7)	
ХСН II, III ФК NYHA, n (%)	18 (54,5)	13 (61,9)	2 (16,7)	<b>0,027*</b>
ФВЛЖ, %, Me [Q1; Q3]	56,0 [43,0–64,0]	52,0 [38,0–62,0]	57,0 [50,0–65,5]	0,152
ХСН <sub>ФВЛЖ</sub> , n (%):				
- с сохраненной	9 (27,3)	5 (23,8)	4 (33,3)	
- с промежуточной	5 (15,2)	3 (14,3)	2 (16,7)	
- с низкой	7 (21,2)	7 (33,3)	0 (0,0)	<b>0,032*</b>
Миокардит, n (%)	3 (9,1)	1 (4,8)	2 (16,7)	0,538
ДКМП, n (%)	5 (15,6)	4 (19,0)	1 (8,3)	0,630
Порок сердца, n (%)	4 (12,1)	2 (9,5)	2 (16,7)	0,610
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	26,0 [22,8; 29,2]	26,1 [24,4; 29,5]	25,9 [22,6; 28,5]	0,492
Суточная доза Ам, мг, Me [Q1; Q3]	200 [200; 200]	200 [200; 200]	200 [200; 300]	0,699
Кумулятивная доза Ам, г, Me [Q1; Q3]	151,2 [107,8; 201,6]	147,0 [110,6; 179,2]	191,8 [68,6; 288,4]	0,427
Длительность приема Ам, недели, Me [Q1; Q3]	105,0 [74,0; 130,0]	104,0 [77,0; 110,0]	129,0 [36,0; 148,0]	0,449
Отмена Ам (до/при АмИТ2)	6 (18,2)/25 (75,8)	5 (23,8)/14 (66,7)	1 (8,3)/11 (91,7)	0,249
Время АмИТ2 от начала приема Ам, недели, Me [Q1; Q3]	111,0 [79,0; 142,0]	106,0 [92,0; 141,0]	129,0 [39,0; 148,0]	0,868
Время АмИТ2 от отмены Ам, недели, Me [Q1; Q3]	33,0 [26,0; 35,0] (n=5)	34,0 [24,0; 56,5] (n=4)	26,0 (n=1)	0,800
ТТГ, мкМЕ/мл, Me [Q1; Q3]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,04]	0,131

Продолжение таблицы 1

Показатель	Все пациенты	Мужчины	Женщины	P <sub>м-ж</sub> -value
свТ4 <sub>манифест</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	39,2 [30,5; 58,4]	40,1 [33,5; 58,4]	33,1 [30,0; 57,7]	0,427
свТЗ <sub>манифест</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	8,2 [6,9; 12,8] (n=25)	8,55 [7,0; 13,5] (n=16)	8,1 [6,9; 12,2] (n=9)	0,718
свТ4/свТЗ <sub>манифест</sub> Ме [Q1; Q3]	4,4 [3,5; 4,9]	4,4 [3,2; 4,9]	4,4 [3,6; 4,7]	0,760
свТ4 <sub>макс</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	49,2 [41; 68,3]	55,2 [42,1; 71,2]	48,6 [40,3; 66,0]	0,754
свТЗ <sub>макс</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	10,0 [8,2; 15,6] (n=26)	10,6 [6,6; 18,0] (n=16)	8,7 [8,2; 13,7] (n=10)	0,421
свТ4/свТЗ <sub>макс</sub> Ме [Q1; Q3]	4,7 [4,3,6; 5,2]	4,7 [3,3; 5,5]	4,7 [4,1; 5,2]	0,938
свТ4 <sub>ГК</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	42,9 [35,6; 58,4]	42,0 [35,6; 58,4]	44,8 [37,2; 58,4]	0,726
свТЗ <sub>ГК</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	8,7 [8,0; 14,2] (n=26)	8,6 [8,2; 13,7] (n=16)	8,6 [7,0; 14,9] (n=10)	0,856
свТ4 <sub>ГК2нед</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	35,7 [26,6; 44,9]	34,6 [25,8; 44,9]	36,8 [31,5; 44,5]	0,326
свТЗ <sub>ГК2нед</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	6,7 [5,4; 9,6] (n=26)	6,6 [4,7; 10,6] (n=26)	6,8 [5,9; 8,1] (n=26)	0,938
свТ4 <sub>ГК1мес</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	24,1 [20,4; 36,2]	22,0 [18,6; 40,1]	24,8 [22,8; 34,1]	0,567
свТЗ <sub>ГК1мес</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,4 [4,3; 6,8] (n=26)	5,0 [4,0; 7,8] (n=26)	5,5 [5,2; 5,8] (n=26)	0,776
свТ4 <sub>ГК'</sub> пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	21,6 [20,9; 23,2]	21,5 [20,3; 23,0]	22,5 [21,5; 23,5]	0,291
АТ-ТПО, МЕ/мл, Ме [Q1; Q3]	16,0 [12,5; 27,5]	16,0 [13,0; 28,0]	15,3 [11,0; 23,0]	0,639
АТ-рТТГ, МЕ/мл, Ме [Q1; Q3]	0,6 [0,4; 0,9] (n=27)	0,6 [0,4; 0,9] (n=17)	0,7 [0,4; 0,8] (n=10)	0,570
Объем ЩЖ, мл, Ме [Q1; Q3]	19,3 [16,3; 23,4]	21,9 [16,7; 24,7]	17,8 [13,9; 19,8]	<b>0,027*</b>
Объем ЩЖ <sub>ППТ</sub> мл/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]	10,3 [8,7; 11,6]	10,7 [9,2; 12,3]	9,8 [7,7; 11,0]	0,158
ИЗ <sub>99mTcO4'</sub> %, Ме [Q1; Q3]	0,1 [0,1; 0,5]	0,4 [0,1; 0,6]	0,1 [0,1; 0,2]	0,053
ГК <sub>клиничАМИТ2'</sub> дни, Ме [Q1; Q3]	44,0 [25,0–58,0]	44,0 [21,0–58,0]	39,0 [27,5–54,5]	0,985
ГК <sub>лабАМИТ2'</sub> дни, Ме [Q1; Q3]	14,0 [7,0; 30,0]	14,0 [5,0; 40,0]	14,0 [10,0; 17,5]	0,699
Эутиреоз от начала ГК терапии, дни, Ме [Q1; Q3]	30,0 [21,0; 72,0]	30,0 [21,0; 74,0]	33,5 [28,5; 59,0]	0,671
Длительность приема ГК, дни, Ме [Q1; Q3]	92,0 [80,0; 140,0]	90,0 [80,0; 148,0]	98,0 [82,0; 110,5]	0,956
АМИТ2 <sub>клинич</sub> дни, Ме [Q1; Q3]	88,0 [78,0; 120,0]	88,0 [78,0; 120,0]	87,5 [76,0; 126,5]	1,000
АМИТ2 <sub>лаб</sub> дни, Ме [Q1; Q3]	68,0 [47,0; 90,0]	74,0 [48,0; 90,0]	59,0 [38,5; 107,5]	0,618
Клин-лаб, дни, Ме [Q1; Q3]	18,0 [14,0; 30,0]	14,0 [14,0; 30,0]	24,0 [14,0; 30,0]	0,671
ПВД, n (%)	4 (12,1)	3 (14,3)	1 (8,3)	1,000
Рецидив, n (%)	3 (9,1)	2 (9,5)	1 (8,3)	0,630

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ФК — функциональный класс; НРС — нарушения ритма сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; Ам — амиодарон; свТ4<sub>манифест</sub> — уровень свТ4 при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТЗ<sub>манифест</sub> — уровень свТЗ при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4/свТЗ<sub>манифест</sub> — соотношение значений свТ4 к свТЗ при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4<sub>макс</sub> — максимальное регистрируемое значение свТ4; свТЗ<sub>макс</sub> — максимальное регистрируемое значение свТЗ; свТ4/свТЗ<sub>макс</sub> — соотношение максимальных значений свТ4 к свТЗ; свТ4<sub>ГК</sub> — уровень свТ4 при назначении преднизолона; свТЗ<sub>ГК</sub> — уровень свТЗ при назначении преднизолона; свТ4<sub>ГК2нед</sub> — уровень свТ4 через 2 недели терапии преднизолоном; свТЗ<sub>ГК2нед</sub> — уровень свТЗ через 2 недели терапии преднизолоном; свТ4<sub>ГК1мес</sub> — уровень свТ4 через 1 месяц терапии преднизолоном; свТЗ<sub>ГК1мес</sub> — уровень свТЗ через 1 месяц терапии преднизолоном; свТ4<sub>ГК'</sub> — уровень свТ4 при снижении дозы преднизолона; ГК<sub>клиничАМИТ2</sub> — время от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения ГК; ГК<sub>лабАМИТ2</sub> — время от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до назначения ГК; эутиреоз от начала ГК терапии — время достижения эутиреоза от начала терапии преднизолоном; объем ЩЖ<sub>ППТ</sub> — объем щитовидной железы, скорректированный на площадь поверхности тела; ИЗ<sub>99mTcO4</sub> — индекс захвата пертехнетата техниция; АМИТ2<sub>клинич</sub> — длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свТ4 и свТЗ; АМИТ2<sub>лаб</sub> — длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свТ4 и свТЗ; клин-лаб — интервал между появлением клинических симптомов и лабораторным подтверждением тиреотоксикоза; ПВД — повторная волна деструкции.

\*различия показателей между группами терапии статистически значимы (p<0,05).

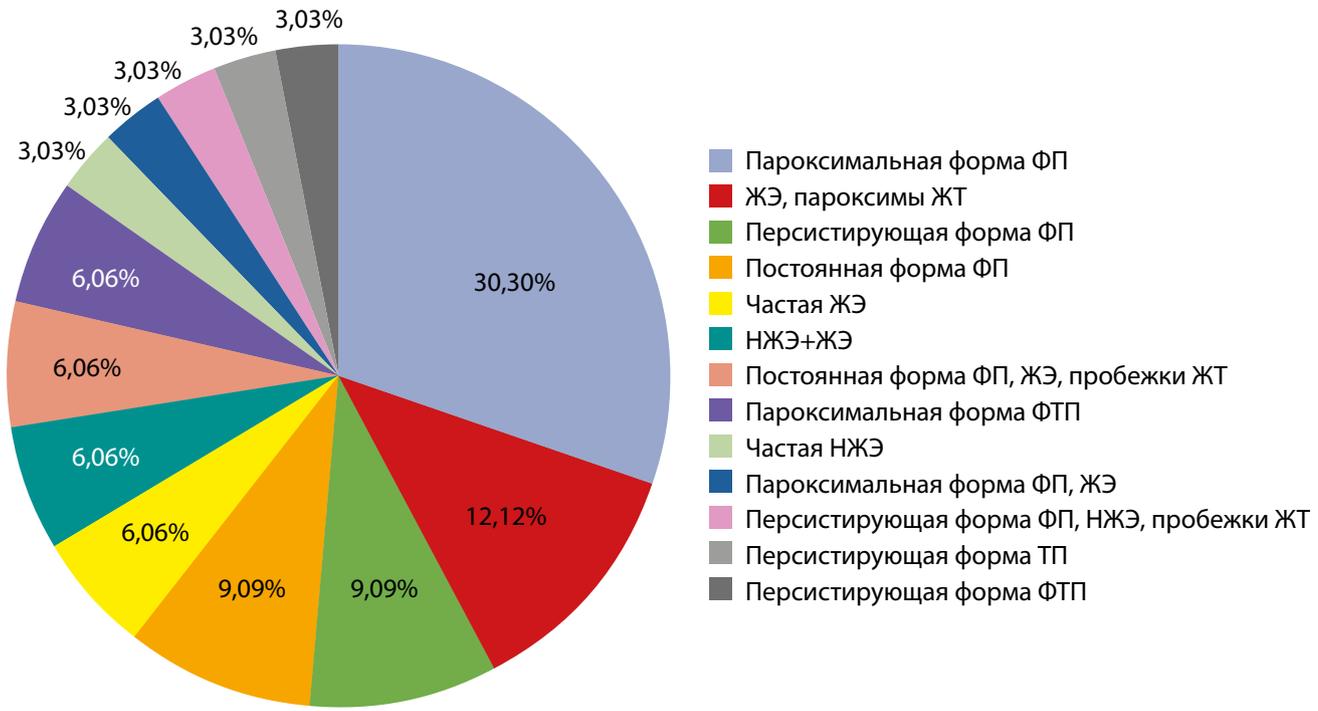


Рисунок 1. Виды нарушений ритма сердца при назначении амиодарона.

**Примечание:** НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ФТП — фибрилляция и трепетание предсердий; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия.

Не отмечалось статистически значимых гендерных различий по возрасту, антропометрическим данным, наличию сопутствующей патологии, суточной, кумулятивной дозе и длительности приема амиодарона, времени развития тиреотоксикоза. Дальнейший прием амиодарона был сохранен у 2 (6,1%) человек.

Учитывая физиологически больший объем ЩЖ у мужчин, произведена его корректировка на площадь тела, статистически значимых различий по рассчитанному объему ЩЖ, а также по тяжести и длительности АМИТ2, времени достижения эутиреоза на терапии ГК по сравнению с женщинами не выявлено. Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальному значению тиреоидных гормонов. У 9 (27,3%) пациентов наблюдалось легкое течение АМИТ2 (свТ4<40 пмоль/л, свТ3<10 пмоль/л), 21 (63,3%) — умеренное (свТ4 40–80 пмоль/л, свТ3 10–20 пмоль/л), 3 (9,1%) — тяжелое (свТ4>80 пмоль/л, свТ3>20 пмоль/л).

Не отмечалось гендерных различий по уровню АТ-ТПО, АТ-рТТГ, тиреоидных гормонов при манифестации и на пике АМИТ2, индексу захвата <sup>99m</sup>TcO4.

В качестве ГК терапии все пациенты получали преднизолон. Не было различий между группами по уровню свТ4 при назначении ГК, а также по времени от возникновения клинической симптоматики и лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до начала терапии ГК.

Достоверное снижение значений свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне терапии преднизолоном наблюдалось на каждом временном интервале контроля: через 2 недели эутиреоз был достигнут у 4 (12,1%) пациентов,  $r_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК2нед}}=0,017$ ,  $r_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК2нед}}=0,048$ ; еще через 2 недели — у 13 (39,4%),  $r_{\text{свТ4ГК2нед-свТ4ГК1мес}}=0,003$ ,  $r_{\text{свТ3ГК2нед-свТ3ГК1мес}}=0,013$ . Таким образом через 1 месяц (30 дней) эутиреоз был достигнут у 17 (51,5%) человек,  $r_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}}<0,001$ ,  $r_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}}<0,001$  (рис. 2). У 6 (18,2%) пациентов достижение эутиреоза произошло в течение 60 дней терапии ГК,

у 4 (12,1%) — 90 дней и у 6 (18,2%) — более 90 дней. Отсутствие смешанной формы АМИТ у последней когорты пациентов подтверждалось результатами повторной сцинтиграфии с <sup>99m</sup>TcO4 и оценкой уровня АТ-рТТГ в динамике. В связи с отсутствием прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, выраженных побочных эффектов ГК терапии, удовлетворительной переносимостью тиреотоксикоза и желанием пациентов, выполнение тиреоидэктомии в этих случаях не рассматривалось.

Достоверных корреляционных связей между временем достижения эутиреоза с ИМТ, суточной и кумулятивной дозой амиодарона, длительностью его приема, уровнями свободных фракций тиреоидных гормонов при манифестации и назначении ГК, временным интервалом от возникновения клинической симптоматики до назначения ГК, объемом ЩЖ по данным УЗИ и скорректированным на площадь тела не выявлено. Время достижения эутиреоза коррелировало с возрастом ( $r=-0,368$ ;  $r=0,035$ ) и интервалом «клиническая симптоматика — лабораторное подтверждение» ( $r=-0,320$ ;  $r=0,069$ ). Зависимость подтверждена методом парной линейной регрессии только для возраста (коэффициент регрессии  $B=-1,9$ ,  $R=0,430$ ,  $R^2=0,185$ ;  $r=0,013$ ): увеличение возраста на 1 год предполагало уменьшение времени достижения эутиреоза на 1,9 дня. При оценке возможности применения возраста в качестве предиктора длительного достижения эутиреоза (>30 дней) методом бинарной логистической регрессии статистической значимости не получено ( $p=0,129$ ).

Уровень свТ4 на фоне терапии ГК коррелировал с ИМТ и интервалом «клиническая симптоматика — лабораторное подтверждение»: через 2 недели  $r=0,352$ ;  $r=0,045$  и  $r=-0,379$ ;  $r=0,003$ ; через 30 дней  $r=0,353$ ;  $r=0,044$  и  $r=-0,410$ ;  $r=0,018$  соответственно. Последующим регрессионным анализом зависимость подтверждена только для уровня свТ4 через 30 дней от интервала

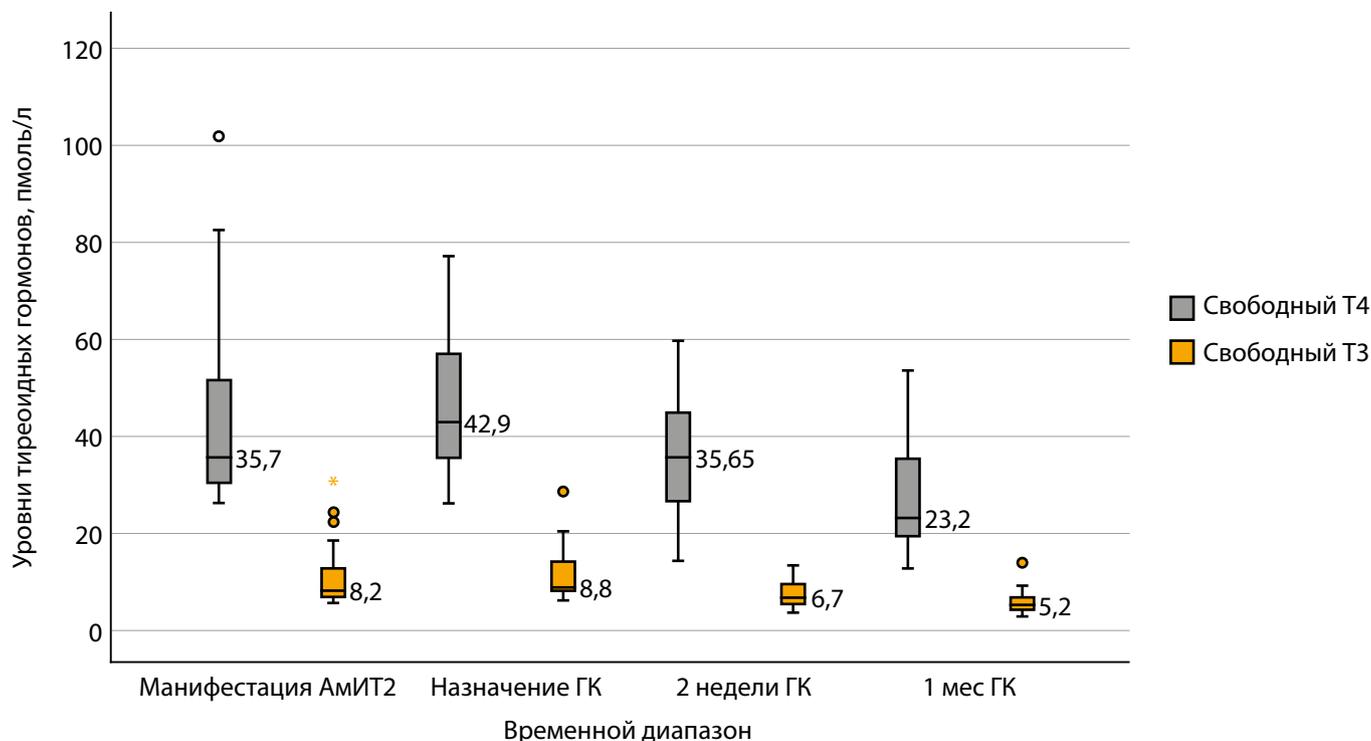


Рисунок 2. Динамика уровня свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне терапии глюкокортикоидами.

«клиническая симптоматика — лабораторное подтверждение»:  $V=-0,264$ ,  $R=0,346$ ,  $R^2=0,120$ ,  $p=0,049$ .

Отсроченное достижение эутиреоза (>30 дней) отмечалось у 16/33 (48,5%) пациентов. Различий по времени достижения эутиреоза в зависимости от времени назначения ГК от развития клинической симптоматики не выявлено (Log Rank (Mantel-Cox) = 0,119). Медиана срока достижения эутиреоза составила  $72,0 \pm 3,0$  (95% ДИ: 66,1–77,9) дня, среднее время —  $86,9 \pm 13,4$  (95% ДИ: 60,6–113,1) дня: при назначении ГК  $\leq 30$  дней

от начала клинической симптоматики тиреотоксикоза медиана составила  $90,0 \pm 14,1$  (95% ДИ: 62,3–117,7), средний срок —  $111,1 \pm 21,3$  (95% ДИ: 69,2–152,8) дня; при назначении ГК >30 дней от возникновения клинических симптомов медиана —  $44,0 \pm 4,7$  (95% ДИ: 34,8–53,2), средний срок —  $62,8 \pm 12,1$  (95% ДИ: 38,9–86,6) дня (рис. 3а). Равно как и не выявлено различий по длительности тиреотоксикоза в зависимости от времени назначения ГК. Медиана срока длительности тиреотоксикоза составила  $120,0 \pm 22,1$  (95% ДИ: 76,6–163,4), среднее время —

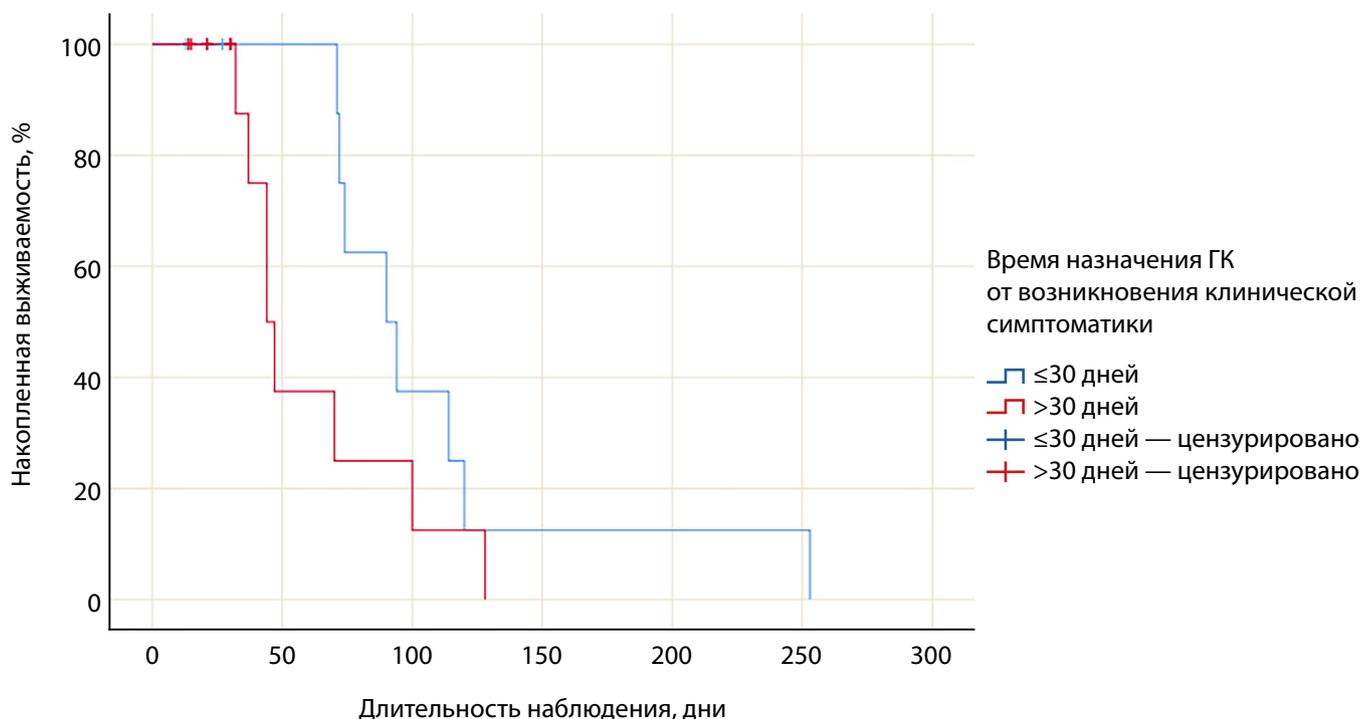
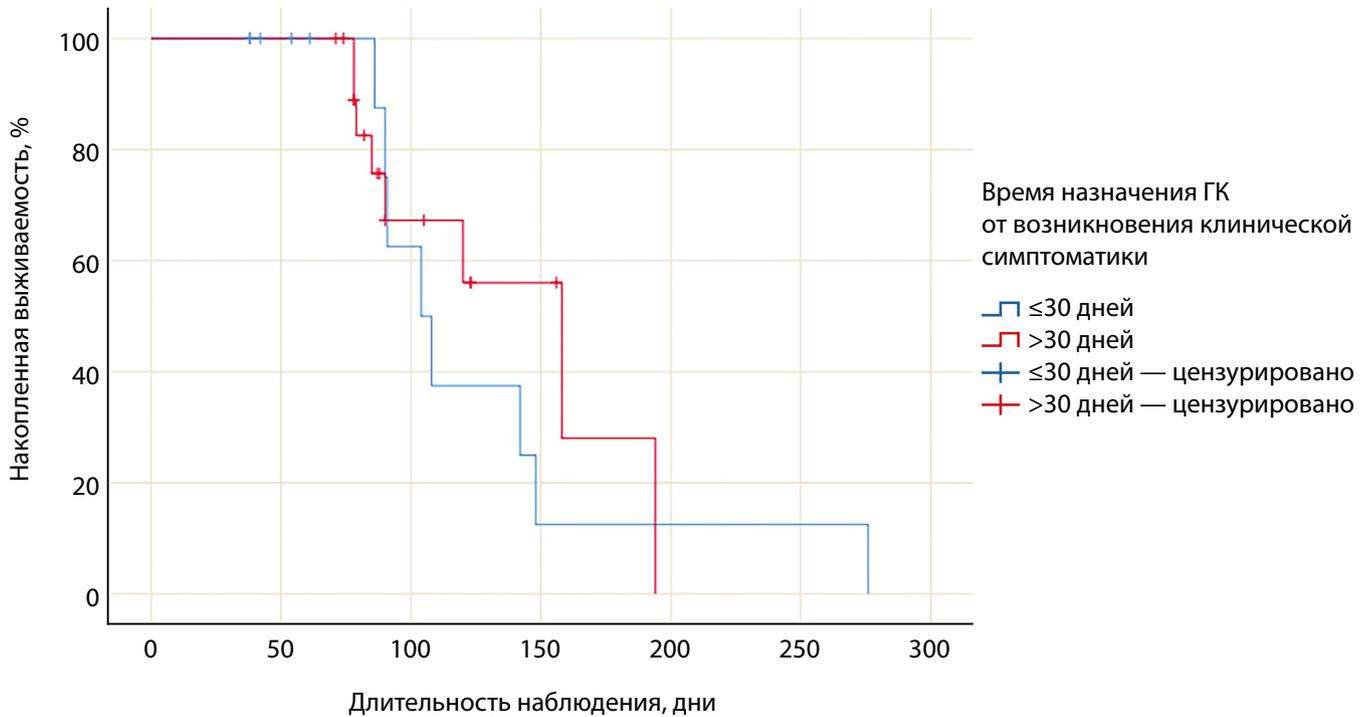


Рисунок 3а. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов с недостижением эутиреоза в течение 1 месяца терапии глюкокортикоидами в зависимости от времени их назначения.

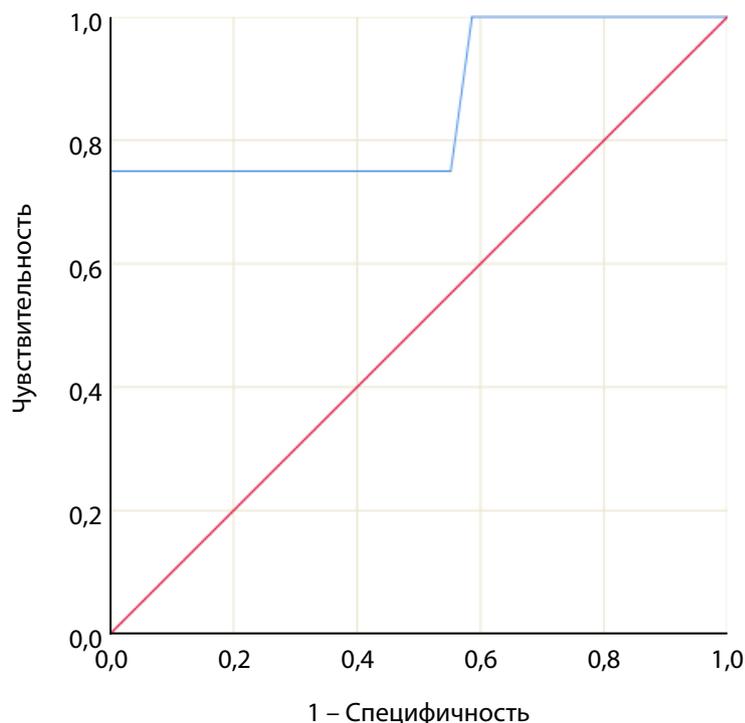


**Рисунок 36.** Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость по длительности тиреотоксикоза у пациентов с отсроченным достижением эутиреоза в зависимости от времени назначения терапии глюкокортикоидами.

137,8±15,6 (95% ДИ: 107,2–168,4): при назначении ГК ≤30 дней от начала клинической симптоматики медиана составила 104,0±12,0 (95% ДИ: 80,4–127,6), средний срок — 130,6±22,4 (95% ДИ: 86,8–174,5) дня; при назначении ГК >30 дней от возникновения клинических симптомов медиана — 158,0±28,6 (95% ДИ: 101,9–214,1), средний срок — 139,2±14,7 (95% ДИ: 110,3–168,1) дня (рис. 36).

Волнообразное течение АмИТ2 отмечено у 4 (12,1%). Время возникновения повторной волны деструкции от начала клинической симптоматики составило 101,5

[90,5; 110,0] дня, от назначения ГК — 59,5 [48,0; 74,0] дня. Максимальные значения свободных фракций тиреоидных гормонов: свТ4 — 42,1 [38,0; 48,9] пмоль/л, свТ3 — 9,1 [8,0; 9,2]. Единственным предиктором возникновения повторной волны деструкции был возраст (ОШ=0,833, 95% ДИ:0,709–0,978; R<sup>2</sup>=0,428, p=0,025): увеличение возраста на 1 год уменьшало шансы в 1,2 раза. Пороговым значением стал возраст ≤43 лет (AUC 0,858±0,127 с 95% ДИ: 0,609–1,000; p=0,022; чувствительность 75%, специфичность 66%) (рис. 4).



**Рисунок 4.** ROC-кривая вероятности развития повторной волны деструкции при АмИТ2 в зависимости от возраста.

При дальнейшем наблюдении рецидив АМИТ2 отмечен у 3 (9,1%) человек. В одном случае — через 28 дней на фоне снижения ГК (на 15 мг преднизолона), в 2 случаях — после отмены ГК: в первом — субклинический тиреотоксикоз через 150 дней отмены преднизолона, продолжительностью 120 дней; во втором — Т4-тиреотоксикоз через 30 дней после отмены ГК, продолжительностью 60 дней. В обоих случаях повторная терапия преднизолоном не назначалась. Статистически значимые факторы риска развития рецидива АМИТ2 не выявлены.

Транзиторный гипотиреоз отмечен у 10 пациентов (30,3%) продолжительностью 14,5 [13,0; 26,0] недели и средним уровнем ТТГ 5,7 [5,1; 7,4] мкМЕ/мл (минимум 4,83, максимум 20,0 мкМЕ/мл). Через 12 месяцев после перенесенного АМИТ2 уровень ТТГ составил 2,96 [2,1; 3,7] мкМЕ/мл. Субклинический гипотиреоз в исходе АМИТ2 наблюдался у 4 (12,1%) пациентов с максимальным значением ТТГ до 5,9 мкМЕ/мл.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пероральные ГК, обладая противовоспалительным, мембраностабилизирующим действием, подавляя цитотоксические и цитолитические реакции, влияют на патогенетические механизмы развития АМИТ2. Благодаря ингибирующему действию на активность 5'дейодиназы 1-го типа снижают конверсию Т4 в Т3 [24]. На сегодняшний день ГК остаются препаратами выбора для лечения пациентов с умеренным и тяжелым течением АМИТ2 [12, 13].

Ориентиром для проведенного исследования служили работы F. Bogazzi [19, 20, 25, 26] и M. Isaacs et al. [27]. Они представлены выборками от 6 до 57 человек. Пациенты в нашем исследовании были несколько моложе (57,0 [52,0; 66,0] лет) по сравнению с работами коллег (59,8±3,1 — 66,9±13,0 лет). Значения свободных фракций тиреоидных гормонов при лабораторном подтверждении АМИТ2 были сопоставимы: 39,2 [30,5; 58,4] пмоль/л и 35,1±4,1 — 50,5±23,2 пмоль/л для свТ4; 8,2 [6,9; 12,8] пмоль/л и 9,0±1,2 — 11,2±3,4 пмоль/л для свТ3 [19, 20, 25–27]. Тождественная доза преднизолона у всех пациентов выборки (30 мг/сут) отмечена только в одном исследовании [19], в трех стартовая доза преднизолона составляла 0,5 мг/кг массы тела (40 [30; 40] мг/сут) [20, 25, 26], в одном 40 [35; 50] мг/сут [27]. Статистически значимое снижение уровней свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне терапии преднизолоном отмечалось во всех работах. Медиана времени достижения эутиреоза в нашем исследовании (30,0 [21,0; 72,0] дня) сопоставима с результатами коллег 27,2±7,5 — 47 [35,0–61,0] дня [19, 25, 27].

Среднее время достижения эутиреоза у 48,5% пациентов на фоне терапии ГК в нашей выборке (72,0±3,0 (95% ДИ: 66,1–77,9) дня) оказалось большим по сравнению с данными других работ (21 (95% ДИ 15,1–26,9) — 30 (95% ДИ 23,0–37,0) дня) [20, 25]. Вероятно, это обусловлено разным временным интервалом наблюдения, нами оценивался период от возникновения клинической симптоматики, а не от лабораторного подтверждения АМИТ2, и, возможно, применением большей стартовой

дозы преднизолона в рассматриваемых исследованиях. Частота отсроченного ответа на терапию ГК была сопоставимой с результатами иностранных коллег: длительное лечение более 90 дней наблюдалось в 18,2% случаев по сравнению с 16–24% в публикациях [20, 25].

В работах F. Bogazzi, N. Patel et al. высокий уровень свТ4 сопряжен с длительным ответом на медикаментозную терапию [25, 28]. Предикторами отсроченного ответа на терапию преднизолоном являлись уровень свТ4 более 50 пг/мл и объем ЩЖ более 12 мл/м<sup>2</sup> [20]. Данная взаимосвязь не подтвердилась в проведенных нами ретроспективном [21] и представленном исследовании. Превышение объема ЩЖ в нашем исследовании отмечено у 5 мужчин (27–43 мл) и 4 женщин (18,7–25 мл). Объем, скорректированный на площадь тела, был больше референсного диапазона только у 4 мужчин (16,0 [14,2; 19,6 мл/м<sup>2</sup>]), корреляции с максимальными значениями тиреоидных гормонов не выявлено. К сожалению, пока мы не можем спрогнозировать процент объема ЩЖ, который будет вовлечен в деструктивный процесс в каждом конкретном случае. Также не была подтверждена корреляция терапевтического ответа со временным интервалом от возникновения клинической симптоматики до назначения ГК, описанная нами в ретроспективном исследовании [21]. Прогностическим фактором времени достижения эутиреоза на терапии ГК, как и в ретроспективной работе, оказался возраст.

Описания возникновения повторных волн деструкции в рассматриваемых работах не найдено. Большая частота рецидивов тиреотоксикоза в исследованиях иностранных коллег (до 20%), вероятно, обусловлена алгоритмом снижения дозы преднизолона: на 0,1 мг/кг каждые 7–15 дней, отмена препарата — после достижения эутиреоза [20, 25, 26].

Подход к лечению пациентов с АМИТ2 должен учитывать особенности прогностических исходов: вероятность быстрого излечения тиреотоксикоза и выявление факторов, влияющих на краткосрочный результат терапии глюкокортикоидами, тяжесть и скорость прогрессирования имеющегося сердечно-сосудистого заболевания, рассмотрение профилактики сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций и смертности [17, 27, 29].

### Клиническая значимость результатов

Полученные результаты позволяют определить направление дальнейших исследований.

### Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с небольшим объемом выборки, наличием ретроспективной составляющей с неполным набором данных.

### Направления дальнейших исследований

Проведение проспективных исследований по оценке эффективности разных стартовых доз преднизолона, предикторов длительности и тяжести АМИТ2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АМИТ2 представляет сложную задачу для клиницистов, особенно в случаях отсроченного ответа

на терапию ГК. Вынужденной мерой у пациентов с торпидным течением заболевания и выраженной кардиальной патологией является проведение тиреоидэктомии. В данной работе проведена попытка поиска предикторов отсроченного ответа на терапию преднизолоном и возможности прогнозирования эффективности и длительности терапии ГК. Возраст пациента являлся определяющим фактором для времени достижения эутиреоза. Пациенты молодого возраста — потенциальные кандидаты на длительное и волнообразное течение тиреотоксикоза. Для выбора оптимальной и безопасной тактики ведения пациента в каждом конкретном случае необходимы рациональная оценка тяжести сердечно-сосудистой патологии, возможных мер по предотвращению клинического ухудшения, прогнозирование длительности тиреотоксикоза и предполагаемого терапевтического ответа.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Ермолаева А.С. — сбор и обработка материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, написание основного текста статьи; Фадеев В.В. — научное руководство проводимого исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гетман С.И. Распространенность нарушений ритма сердца и проводимости среди обратившихся за медицинской помощью к кардиологу на амбулаторном этапе // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. №6. — С. 20–28. [Getman SI. Characteristics of Disturbances of Heart Rhythm and Conduction Among Patients Attending Consultation of a Cardiologist at Ambulatory Stage. *Kardiologiya*. 2018;58(6):20–28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.6.10130>
2. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. №7. — С. 4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217–221. doi: <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
4. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res*. 2020;151:104521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104521>
5. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., Голухова Е.З., Бабокин В.Е., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №7. — С. 4600. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, Golukhova EZ, Babokin VE, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>
6. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
7. Field ME, Holmes DN, Page RL, Fonarow GC, Matsouka RA, et al; Get With The Guidelines-AFIB Clinical Working Group and Hospitals. Guideline-Concordant Antiarrhythmic Drug Use in the Get With The Guidelines-Atrial Fibrillation Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(2):e008961. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008961>
8. Hempenius M, Groenwold RHH, de Boer A, Klungel OH, Gardarsdottir H. Amiodarone use and the risk of acute pancreatitis: Influence of different exposure definitions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(12):1563–1571. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4851>
9. Chung SC, Lai A, Lip GYH, Lambiase PD, Providencia R. Impact of anti-arrhythmic drugs and catheter ablation on the survival of patients with atrial fibrillation: a population study based on 199 433 new-onset atrial fibrillation patients in the UK. *Europace*. 2023;25(2):351–359. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euac155>
10. Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца. / Под ред. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. — СПб.: *Российское кардиологическое общество*; 2021. [Algorithmy vedenia pacientov s narusheniem ritma serdca. Ed by Lebedev DS, Mikhailov EN. — SPb.: *Russian Society of Cardiology*; 2021. (In Russ.)]
11. 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>
12. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 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>
13. Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л., Андрейченко Т.В., Богданова Г.А., и др. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2020. — Т. 16. №2. — С. 12–24. [Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, Andreychenko TV, Bogdanova GA, et al. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(2):12–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12693>
14. Jhawahar N, Chirila R. How do I diagnose and treat my patient's amiodarone-induced thyrotoxicosis? *Cleve Clin J Med*. 2023;90(7):409–412. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22084>
15. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Ким И.В., Сениюшкина Е.С., и др. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 57–83. [Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, Kim IV, Senyushkina ES, et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):57–83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12747>
16. Elshimy G, Alsayed M, Targovnik J, Sidarous G, Milas KM. The Use of 99mTc-Methoxy-isobutyl-isonitrile (sestaMIBI) Uptake on Scintigraphy (99m-Tc) in Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020:2493460. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2493460>
17. Cappellani D, Marconcini G, Manetti L, Bartalena L, Bogazzi F. Real-life Data on the Effect of Medical Therapy for Amiodarone-induced Thyrotoxicosis on CV Events and Hospitalizations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(6):1298–1307. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac756>
18. Cappellani D, Bartalena L, Bogazzi F. Short review: novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(2):275–283. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02168-3>
19. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):1999–2002. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021874>

20. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Tanda ML, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):556–62. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2059>
21. Ермолаева А.С., Фадеев В.В. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С.17-27. [Ermolaeva AS, Fadeev VV. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: efficacy of glucocorticoid therapy, a retrospective analysis. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(6):17-27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13267>
22. Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(24):2350–2355 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.054>
23. Yamamoto JM, Katz PM, Bras JAF, Shafer LA, Leung AA, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in heart failure with a reduced ejection fraction: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep.* 2018;1(5):e36. doi: <https://doi.org/10.1002/hsr.236>
24. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):226-236. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa686>
25. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, Dell'Unto E, 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):3757-62. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0940>
26. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Brogioni S, Martino E. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3374-80. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1678>
27. Isaacs M, Costin M, Bova R, Barrett HL, et al. Management of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis at a Cardiac Transplantation Centre. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:482. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00482>
28. Patel N, Inder WJ, Sullivan C, Kaye G. An audit of amiodarone-induced thyrotoxicosis—do anti-thyroid drugs alone provide adequate treatment? *Heart Lung Circ.* 2014;23:549–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.01.013>
29. Ермолаева А.С., Бякина О.А., Сыч Ю.П., Копылов Ф.Ю., Фадеев В.В. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии. // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — Т. 47. — №2. — С.156-165. [Ermolaeva AS, Biakina OA, Sytch JP, Kopylov PYu, Fadeev VV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: predictors and treatment options. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):156–165. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-018>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Ермолаева Александра Сергеевна [Alexandra S. Ermolaeva, MD]**; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-8252>; eLibrary SPIN: 7307-5586; e-mail: [a.s.arkhipova@inbox.ru](mailto:a.s.arkhipova@inbox.ru)

**Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: [walfad@mail.ru](mailto:walfad@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 15.05.2024. Рукопись одобрена: 02.07.2024. Received: 15.05.2024. Accepted: 02.07.2024.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Ермолаева А.С., Фадеев В.В. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: факторы отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2024. — Т. 20. — №1. — С. 4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12784>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Ermolaeva AS, Fadeev VV. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: factors of delayed response to glucocorticoid therapy. *Clinical and experimental thyroidology.* 2024;20(1):4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12784>