ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Научно-практический журнал

Клиническая и Экспериментальная Тиреоидология

Clinical and Experimental Thyroidology

том 16
2020
№ 2

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:
ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:
Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:
Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019 **0,853**

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:
Адрес: Россия, Москва, ул. 3-я Мытищинская, д.16.
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: https://www.cet-endojournals.ru/

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 01.10.2020 г.
Подписано в печать 25.12.2020 г.
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848 от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Клиническая и экспериментальная тиреоидология

Том 16, №2 Апрель-Июнь 2020

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ
МОРГУНОВА Т.Б.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва)
БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва)
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва)
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., профессор (С.-Петербург)
ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
КАНДРОР В.И., д.м.н., профессор (Москва)
МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва)
ПОЛЯКОВ В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва)
СВИРИДЕНКО Н.Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ТАРАНУШЕНКО Т.Е., д.м.н., профессор (Красноярск)
ТРОШИНА Е.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
ФИЛИППОВ Ю.И., науч. сотр. (Москва)

© ФГБУ "НМИЦ Эндокринологии" Минздрава России, 2020

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламе

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 16 Issue 2 April-June 2020

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

«CLINICAL AND EXPERIMENTAL THYROIDOLOGY»:
Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION
Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2019 **0.853**

EDITORIAL CONTACT
Address: 16, 3rd Mytischinskaya str., Moscow, Russian Federation, 129626
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: https://www.cet-endojournals.ru/

PRINTING HOUSE
LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage, Moscow, Russia, 109518

EDITOR-IN-CHIEF
MEL'NICHENKO G.A.,
MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHEIF
FADEYEV V.V.,
MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR
MORGUNOVA T.B., MD, PhD

EDITORIAL BOARD
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD (Moscow, Russia)
BELTSEVICH D.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russia)
GERASIMOV G.A., MD, PhD (New-York, USA)
GRINEVA E.N., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)
DEDOV I.I., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
KANDROR V.I., MD, PhD (Moscow, Russia)
MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
RUMYANTSEV P.O., MD, PhD (Moscow, Russia)
POLYAKOV V.G., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
SVIRIDENKO N.YU., MD, PhD (Moscow, Russia)
TARANUSHENKO T.E., MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)
TROSHINA E.A., MD, PhD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
PHILIPPOV YU.I., MD (Moscow, Russia)

© Endocrinology Research Centre, 2020

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, В.И. Алфёрова, Д.В. Денисова ***ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА В Г. НОВОСИБИРСКЕ: ДАННЫЕ 25-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ***	*4*	Rymar O.D., Mustafina S.V., Alferova V.I., Denisova D.V. ***EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF IODINE DEFICIENCY IN NOVOSIBIRSK: DATA OF 25-YEARS OBSERVATION***
ОБЗОРЫ		**REVIEWS**
Е.Н. Гринева, У.А. Цой, Т.Л. Каронова, Т.В. Андрейченко, Г.А. Богданова, В.Э. Ванушко, А.Б. Далматова, И.Н. Данилов, Е.В. Иваниха, Д.С. Лебедев, Т.В. Малахова, Е.Н. Михайлов, Д.В. Рыжкова, Б.А. Татарский, Е.А. Трошина, В.В. Фадеев ***ПРОЕКТ ФЕДЕРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***	*12*	Grineva E.N., Tsoy U.A., Karonova T.L., Andreychenko T.V., Bogdanova G.A., Vanushko V.E., Dalmatova A.B., Danilov I.N., Ivanikha E.V., Lebedev D.S., Malakhova T.V., Mikhailov E.N., Ryzhkova D.V., Tatarskiy B.A., Troshina E.A., Fadeev V.V. ***DRAFT OF THE FEDERAL CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSISI AND TREATMENT OF AMIODARONE-INDUCED THYROID DYSFUNCTION***
DE GUSTIBUS		**DE GUSTIBUS**
Г.А. Герасимов, Н. Хачингс, Г. Асланян, И. Товмасян ***ОПЫТ АРМЕНИИ В ДОСТИЖЕНИИ АДЕКВАТНОГО ЙОДНОГО СТАТУСА НАСЕЛЕНИЯ***	*25*	Gerasimov G.A., Hutchings N., Aslanyan H., Tovmasyan I. ***ARMENIA'S EXPERIENCE IN ACHIEVING AN ADEQUATE IODINE STATUS OF THE POPULATION***
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		**CASE REPORT**
Д.В. Реброва, И.В. Слепцов, А.А. Успенская, Р.А. Черников, В.Ф. Русаков, Л.М. Краснов, Е.А. Федоров, И.В. Саблин, М.С. Ишейская, И.В. Оловянишникова, Ю.Н. Федотов, А.Н. Бубнов ***ТИРЕОТРОПИНОМА — ОПЫТ 20-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ***	*31*	Rebrova D.V., Sleptsov I.V., Uspenskaya A.A., Chernikov R.A., Rusakov V.F., Krasnov L.M., Fedorov E.A., Sablin I.V., Isheyskaya M.S., Olovyanishnikova I.V., Fedotov J.N., Bubnov A.N. ***TSH SECRETING PITUITARY TUMOR — AN EXPERIENCE OF 20 YEARS FOLLOW-UP***

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА В Г. НОВОСИБИРСКЕ: ДАННЫЕ 25-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

© О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, В.И. Алфёрова*, Д.В. Денисова

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. По данным Глобальной сети по йоду, Российская Федерация является регионом умеренного дефицита йода. В настоящее время в России отсутствует системный контроль за состоянием йододефицита в регионах. Существующее законодательство устанавливает добровольный характер йодной профилактики. В связи с этим актуальным является вопрос изучения обеспеченности йодом населения Сибирского региона на примере г. Новосибирска.

ЦЕЛЬ. Оценить обеспеченность йодом и эффективность профилактики йодного дефицита среди подростков 13–18 лет и лиц молодого возраста 19–25 лет г. Новосибирска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены репрезентативные выборки школьников 13–18 лет (612 человек обоего пола, из которых 62 человека заполнили опросник об использовании йодированной соли, у 60 из них были взяты образцы мочи для определения концентрации йода в моче (КЙМ)) и молодых людей 19–25 лет (101 человек обоего пола, все они заполнили предлагаемый опросник, у 27 человек была определена КЙМ). Проводились анкетирование, определение КЙМ, сопоставление полученных данных с результатами клинико-популяционных исследований, проводимых в г. Новосибирске в 1994–1995, 2004–2005, 2009–2010 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 2005 г. потребляли йодированную соль 32,7% взрослого населения. В 2010 г. 47% опрошенных подростков потребляли йодированную соль. По данным анкетирования, проведенного в 2019 г., среди взрослых 19–25 лет 19,8% опрошенных знают о том, что потребляют йодированную соль, а среди школьников 13–18 — 8,1%. В 1994–1995 гг. медианная КЙМ (мКЙМ) у лиц репродуктивного возраста г. Новосибирск составляла 47 мкг/л. В 2005 г. мКЙМ во взрослой популяции (45–69 лет) составила 107 мкг/л. В 2010 г. в подростковой популяции мКЙМ составила 93 мкг/л, КЙМ менее 50 мкг/л была определена в 7% проб. В 2019 г. мКЙМ составила среди взрослых 19–25 лет 111 мкг/л (доля образцов мочи с КЙМ менее 50 мкг/л — 10,7%), а у школьников 13–18 лет мКЙМ составила 123 мкг/л (доля образцов мочи с КЙМ менее 50 мкг/л — 14,5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. За 25-летний период наблюдения в г. Новосибирске отмечается значительное улучшение йодной обеспеченности населения. Зафиксирована низкая информированность молодого поколения жителей г. Новосибирска о йододефиците и мерах его профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит йода; йодированная соль; йододефицитные заболевания.

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF IODINE DEFICIENCY IN NOVOSIBIRSK: DATA OF 25-YEARS OBSERVATION

© Oksana D. Rymar, Svetlana V. Mustafina, Vlada I. Alferova*, Diana V. Denisova

Institution of Internal Medicine in Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: According to the Iodine Global Network, the Russian Federation is a region of mild iodine deficiency. At present, in Russia there is no systematic monitoring of the state of iodine deficiency in the regions. Existing legislation establishes the voluntary nature of iodine prophylaxis. In this regard, the issue of studying the iodine supply of the population of the Siberian region on the example of the city of Novosibirsk is relevant.

AIM: of research is to evaluate the availability of iodine and the effectiveness of the prevention of iodine deficiency among teenagers 13-18 years old and young people 19-25 years old in Novosibirsk.

MATERIALS AND METHODS: The research includes representative samples of pupils from 13 to 18 years old (612 people of both sexes, 62 of them have completed a questionnaire about the use of iodized salt, urine samples do determine UIC were taken from 60 of them) and young people from 19 to 25 years old (101 people of both sexes. They all filled out the proposed questionnaire, 27 people were identified UIC). We used such methods as questionnaires, determination of UIC, comparison of the obtained data with the results of clinical and population studies conducted in Novosibirsk in 1994-1995, 2004-2005, 2009-2010.

RESULTS: In 2005 32.7% of adult population consumed iodized salt. In 2010, 47% of adolescence surveyed consumed iodized salt. According to a survey conducted in 2019 it was found that among adults 19-25 years old 19.8% know that they

© Endocrinology Research Centre, 2020
Received: 20.07.2020. Accepted: 24.08.2020.
CC BY NC ND

consume iodized salt. Among schoolchildren from 13 to 18 years old, 8.1% know for sure that use iodized salt. In 1994-1995 mUIC in persons of reproductive age in Novosibirsk was 47 μg / L. In 2005 mUIC in the adult population (45-69 years old) was 107 μg / L. In 2010 mUIC was 93 μg / L, UIC less than 50 μg / L was determined in 7% of samples, among school children. In 2019 MUIC amounted to 111 μg / l in adult population, the proportion of urine samples with UIC less than 50 μg / l - 10.7%. MUIC was 123 μg / l in 2019 among adolescence, the proportion of urine samples with UIC less than 50 μg / l - 14.5%.

CONCLUSIONS: Over the 24-year period of observation, there is a significant improving the iodine supply of the population in Novosibirsk. The low awareness of the young generation of the inhabitants of Novosibirsk about iodine deficiency and measures for its prevention was recorded.

KEYWORDS: iodine deficiency; iodized salt; iodine deficiency diseases (IDD).

По данным мировой статистики, дефицит йода — одна из наиболее распространенных причин поражения головного мозга и нарушения психического развития, которую можно предотвратить [1, 2]. В настоящее время во всем мире двумя основными статистическими показателями, необходимыми для оценки статуса йодной обеспеченности, являются величина медианной концентрации йода в моче (мКЙМ) и доля образцов мочи с уровнем йода менее 50 мкг/л [1].

Согласно данным Глобальной сети по йоду (Iodine Global Network), Российская Федерация является регионом умеренного дефицита йода, мКЙМ составляет 78 мкг/л. Эти данные были получены в результате ряда субнациональных исследований, проведенных в разные годы среди детей школьного возраста. Стоит отметить, что в отличие от других стран Восточной Европы и Центральной Азии в Российской Федерации не было проведено общенационального исследования обеспеченности населения йодом по стандартной методике [3].

Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 03.04.1998 г. № 11 «О дополнительных мерах по профилактике йододефицитных состояний» установлен норматив содержания йода в йодированной соли на уровне 40±15 мкг йода / г соли, а также сроки годности йодированной соли с использованием йодида калия — до 6 мес, с йодатом калия — до 9 мес.

В СССР еще в конце 1960-х гг. частота эндемического зоба, по официальным данным, снизилась до спорадического уровня, исчезли новые случаи кретинизма и зоба большого размера. Произошло это благодаря массовому использованию йодированной соли, производство которой к тому времени достигло миллиона тонн в год (более 4 кг на душу населения). Но затем, по мере нарастания экономических сложностей, производство йодированной соли в СССР в 1980-х гг. стало снижаться, а качество ее оставалось невысоким: более чем в половине образцов соли содержание йода было ниже предписанного стандартом [4].

С 1997 г. в магазинах Новосибирска регулярно имеется в продаже йодированная соль и другие продукты, обогащенные йодом. Сотрудниками НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН совместно с сотрудниками санитарно-гигиенической лаборатории ГУЗЦ ГСЭН №25 ФУ «Медбиоэкстрем» в 2008 г. была проведена оценка качества йодированной соли, имеющейся в продаже в Новосибирске. В представленных образцах содержание йода в соли соответствовало регламентирующему государственному стандарту. Это была йодированная соль следующих производителей: ОАО «Илецк-соль», Оренбургская обл., ОАО «Урал-калий», Пермская обл., Иркутская обл. Заларинский р-н п. Тыреть, ЗАО «Валетек Продимпэкс», г. Москва [5]. В настоящее время в Российской Федерации отсутствует федеральный закон о всеобщем йодировании соли, а постановление Правительства Российской Федерации «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» (от 05.10.1999 № 1119) устанавливает добровольный порядок профилактики йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) путем использования йодированной соли и других обогащенных йодом продуктов.

Таким образом, личный выбор поваренной соли, используемой для приготовления пищи в семье, продуктов питания или конкретных средств профилактики ЙДЗ определяет степень защищенности каждого конкретного человека от последствий йодного дефицита и в целом приводит к результатам на уровне популяции. Насколько этот выбор будет осознанным, зависит от большого числа факторов, при этом повышение информированности населения о проблеме ЙДЗ и средствах их профилактики не является гарантией принятия верного решения.

ЦЕЛЬ

Оценить обеспеченность йодом и эффективность мер по профилактике йодного дефицита среди подростков 13–18 лет и лиц молодого возраста 19–25 лет г. Новосибирска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования — одномоментное (кросс-секционное) популяционное исследование случайной репрезентативной выборки школьников 13–18 лет и молодых людей 19–25 лет обоего пола.

На первом этапе было проведено одномоментное исследование, включающее молодых людей в возрасте 19–25 лет и школьников 13–18 лет.

На втором этапе осуществлялось сравнение показателей, полученных в 2019 г., с данными аналогичных исследований, проводимых в г. Новосибирске в период с 1995 по 2015 гг.

Анализ в подгруппах

Для оценки динамики йодной обеспеченности на первом этапе исследования были сформированы две группы участников: группа школьников, состоявшая из 62 детей обоего пола в возрасте 13–18 лет, и группа взрослых, включавшая 101 человека обоего пола в возрасте 19–25 лет. Полученные данные сопоставлялись с результатами клинико-популяционных исследований,

проводимых на территории г. Новосибирска в 1994–1995, 2004–2005, 2009–2010 гг. В рамках международных проектов MONICA (1994–1995 гг.), HAPIEE (2004–2005 гг.) и одномоментного кросс-секционного популяционного скрининга случайной репрезентативной выборки школьников 14–17 лет (2009–2010 гг.) проводилось дополнительное изучение структурно-функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) и йододефицита в популяции взрослых и подростков г. Новосибирска. В 1994–1995 гг. было обследовано 200 мужчин и женщин репродуктивного возраста (25–34 лет), в 2004–2005 гг. — 280 человек обоего пола 45–64 лет и в 2009–2010 гг. — 215 школьников обоего пола (14–17 лет).

В 2019 г. был проведен скрининг подростков — учащихся средних общеобразовательных школ. Из 20 школ одного из районов Новосибирска методом случайных чисел было отобрано 6 школ, в которых проводилось сплошное обследование учащихся 8–11 классов. Всего обследовано 612 человек (41,2% мальчиков, 58,8% девочек). Из выборки подростков случайным образом были отобраны 62 человека обоего пола, которым было проведено анкетирование, включавшее заполнение формализованного опросника об использовании йодированной соли. У 60 из них были взяты образцы утренней мочи для определения уровня экскреции йода с мочой.

Также в 2019 г. на основе скрининга подростков, проводившегося ранее в 2014 г., была сформирована когорта лиц 19–25 лет, с целью оценки у них пятилетней количественной динамики (2014–2019 гг.) конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (уровни АД, общего холестерина сыворотки крови и его фракций, уровень глюкозы сыворотки крови, индекса массы тела). Обследование начато в 2019 г., на момент проведения нашего исследования был обследован 101 человек обоего пола, все они заполнили предлагаемую анкету. У каждого четвертого из участников были взяты образцы утренней мочи для определения уровня экскреции йода с мочой.

Методы

У всех участников осуществлялся забор утренней мочи для определения уровня экскреции йода с мочой. В специально отведенных кабинках в утренние часы проводился сбор образцов мочи в маркированные одноразовые стаканы, после чего мочу с помощью одноразовых пластиковых пипеток переливали в пробирки с плотно закручивающимися крышками и помечали наклейкой с индивидуальным номером обследуемого.

Определение концентрации йода в моче в разовых порциях в 1994–1995 и 2005 гг. проводили с использованием церий-арсенитного метода. Эти исследования были выполнены в лаборатории клинической биохимии Эндокринологического научного центра РАМН г. Москвы (руководитель лаборатории — д.м.н. А.В. Ильин). В 2010 г. определение концентрации йода в разовых утренних порциях мочи у школьников Новосибирска проведено с использованием инверсионно-вольтамперометрического метода согласно методическим рекомендациям МУ 08–47/148 (по реестру аккредитованной метрологической службы). Метод аттестован в соответствии с ГОСТ Р 8.563-96 и внесен в Государственный реестр методов метрологического контроля и надзора ФР.1.31.2004.01109. Анализ производили с использованием аналитического вольтамперометрического комплекса СТА (Томск, Политехнический университет НПФ «ЮМХ»). Исследования проводились в научно-исследовательской лаборатории общей патологии и функциональной морфологии Кемеровской Государственной медицинской академии (зав. лаб. — к.м.н. Зинчук В.Г.).

Определение КЙМ в 2019 г. проводилось на базе лаборатории ИНВИТРО (заведующий клинико-диагностической лабораторией «ИНВИТРО-Новосибирск» врач клинической лабораторной диагностики В.В. Андрушкевич) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ИСП-МС).

Результаты содержания йода в моче представлены в виде абсолютных значений концентраций — мкг/л. В связи с очень вариабельным уровнем йода в образцах мочи оценивали медиану, а не средние значения [1]. Для оценки тяжести йодной недостаточности нами был использован показатель мКЙМ. Популяционный показатель мКЙМ менее 20 мкг/л оценивается как тяжелый йододефицит; от 20 до 50 мкг/л — йододефицит средней степени; от 50 до 99 мкг/л — йододефицит легкой степени; 100–299 мкг/л — отсутствие йододефицита; 300 и более мкг/л — избыточное потребление йода [1].

Этическая экспертиза

Для включения в обследование обязательным условием служило получение письменного информированного согласия (от взрослых, от обследуемого подростка и его родителей). Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протоколы №29 от 26.03.2019 г. и №58 от 23.04.2019 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета SPSS (V. 13.0) и включала создание базы данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ. Оценку средних значений количественных показателей проводили с помощью процедуры однофакторного дисперсионного анализа, определения мКЙМ. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения количественных показателей. Проверку гипотез проводили для уровня вероятности 95% ($p<0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Для оценки уровня йодной обеспеченности были сформированы две группы участников исследования. Первая группа была набрана на базе скрининга состояния здоровья молодого населения (19–25 лет) г. Новосибирска в 2019 г. (n=101 человек, 67 девушек, 34 юноши), из обследованной группы была отобрана каждая четвертая проба — 27 человек для определения КЙМ.

Группа подростков набиралась в рамках скрининга состояния здоровья школьников (13–18 лет) Октябрьского района г. Новосибирска, проводимого в 2019 г. В выборку были включены 62 человека (39 девушек, 23 юношей), у 60 из них были взяты образцы мочи для определения КЙМ.

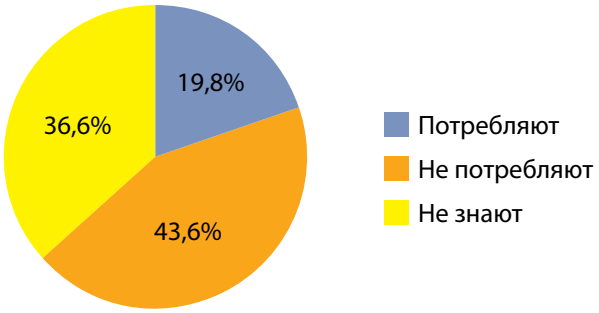


Рисунок 1. Потребление йодированной соли среди населения 19–25 лет г. Новосибирска в 2019 г. по данным опроса.

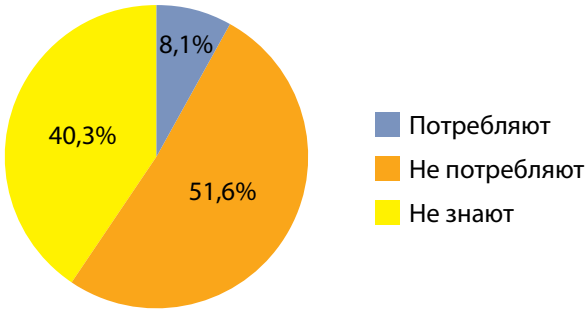


Рисунок 2. Потребление йодированной соли среди подростков г. Новосибирска в 2019 г. по данным опроса.

Наряду с полевыми исследованиями на втором этапе был проведен сравнительный анализ полученных данных с показателями аналогичных исследований, проводимых в г. Новосибирске в 1995–2015 гг.

Основные результаты исследования

В ходе исследований, проведенных нами в 2019 г., были получены следующие данные. По данным анкетирования, среди взрослых 19–25 лет только 19,8% знают о том, что потребляют йодированную соль, из них 17,9% девушек и 23,5% юношей, p>0,05. Остальная часть опрошенных утверждают, что не употребляют йодированную соль (43,6%), либо не знают, какая соль используется в их семье (36,6%) (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о низкой осведомленности опрошенных лиц о виде соли, используемой в их семьях. Прием йодсодержащих лекарственных препаратов (йодомарина) в анамнезе отмечен у 16,8% опрошенных (23,9% девушек и 2,9% юношей, p=0,009). По полученным нами данным, мКЙМ в группе молодых людей 19–25 лет составила 111 мкг/л, причем доля образцов мочи с КЙМ менее 50 мкг/л — 10,7%.

Среди школьников 13–18 лет, согласно данным анкетирования, всего 8,1% точно знают, что употребляют йодированную соль (10,3% девочек и 4,3% мальчиков, p>0,05). При этом 51,6% респондентов отрицают использование йодированной соли, а 40,3% не знают, какую соль используют в их семье для приготовления пищи (рис. 2).

Значительная часть школьников — 40,3% недостаточно информированы о том, какая соль используется в их семьях для приготовления пищи. Принимают йодсодержащие лекарственные препараты (йодомарин) 21% опрошенных (20,5% девочек и 21,7% мальчиков, p=0,009). МКЙМ в группе школьников составила 123 мкг/л, а доля образцов мочи с КЙМ менее 50 мкг/л — 14,5%.

При сравнении результатов исследования, проведенного нами в 2019 г., с данными прошлых лет, обращают на себя внимание, что информированность о потреблении йодированной соли за 25 лет наблюдения снизилась как в группе взрослых, так и в группе школьников (рис. 3, 4).

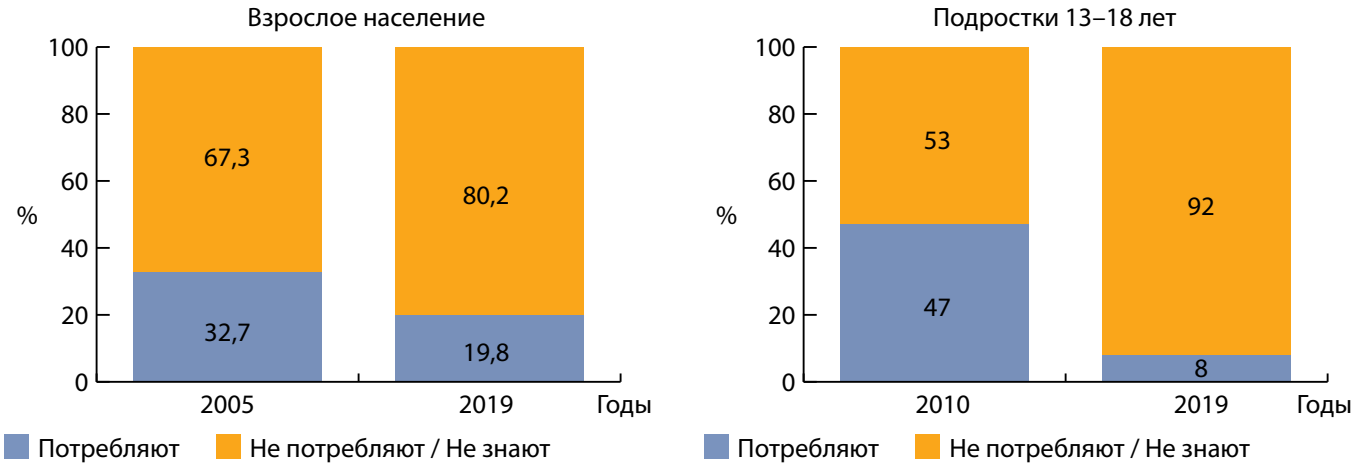


Рисунок 3. Результаты опроса взрослого и подросткового населения г. Новосибирска об использовании йодированной соли в их семьях.

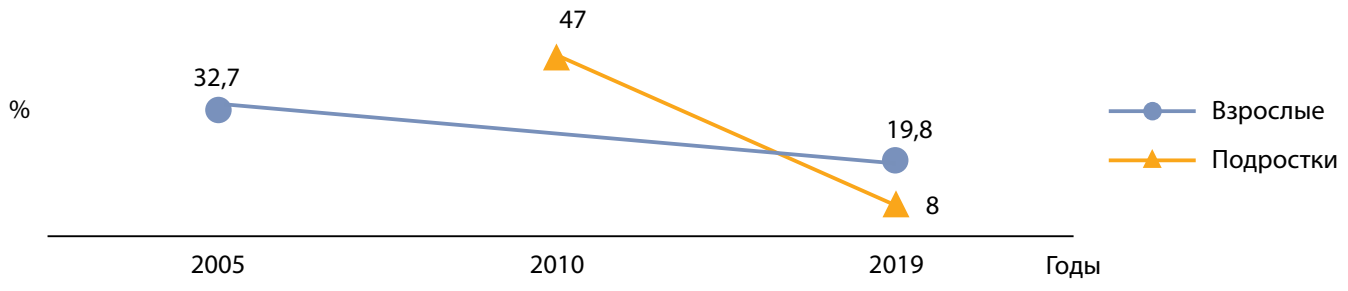


Рисунок 4. Динамика потребления йодированной соли населением г. Новосибирска (2005–2019 гг.) (по данным анкетирования)

Нежелательные явления

В процессе проведения исследования нежелательные явления не ожидались и не были отмечены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

С 1995 г. отмечается рост показателей мКЙМ. Вместе с тем, по данным опроса, зафиксирована низкая информированность молодого населения г. Новосибирска о мерах профилактики дефицита йода путем потребления йодированной соли.

Обсуждение основного результата исследования

Исторически Новосибирская область и г. Новосибирск не являлись очагами зобной эндемии. Однако когда в середине 1980-х гг. в Новосибирск, как и во многие города России, прекратились поставки йодированной соли, ситуация с йодной обеспеченностью начала стремительно меняться. Прекращение проведения массовой йодной профилактики привело к тому, что население Новосибирска и других сибирских регионов стало испытывать дефицит йода в питании [5]. По результатам популяционного исследования, проведенного сотрудниками НИИТП — филиала ИЦиГ СО РАН в 1994–1995 гг., мКЙМ у лиц репродуктивного возраста г. Новосибирска составляла 47 мкг/л, у 83% жителей молодого возраста (25–34 лет) КЙМ в пробах была менее 100 мкг/л [6, 7].

В ходе исследования, проведенного на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН в 2005 г., было осмотрено и проанкетировано 560 человек (45–69 лет): 275 (49,1%) женщин и 285 (50,9%) мужчин. Среди опрошенных потребляли йодированную соль 32,7%, из них женщин 42,5% и мужчин — 23,2%. В 30% случаев мужчины не знали, какую соль покупает супруга. МКЙМ во взрослой популяции составила 107 мкг/л. Среди образцов мочи в 13% проб показатели КЙМ оказались менее 50 мкг/л [5].

Показатели мКЙМ, определенные у взрослых, сравнимы в 2005 г. и в 2019 г.: 107 мкг/л и 111 мкг/л соответственно; у подростков — 93 мкг/л в 2010 г. и 123 мкг/л — в 2019 г. (рис. 5). У обследованных взрослых количество образцов с КЙМ <50 мкг/л сопоставимо в динамике: в 2005 г. — 13% и в 2019 г. — 10,7%; у подростков возросло с 7% до 14,5%, p<0,05.

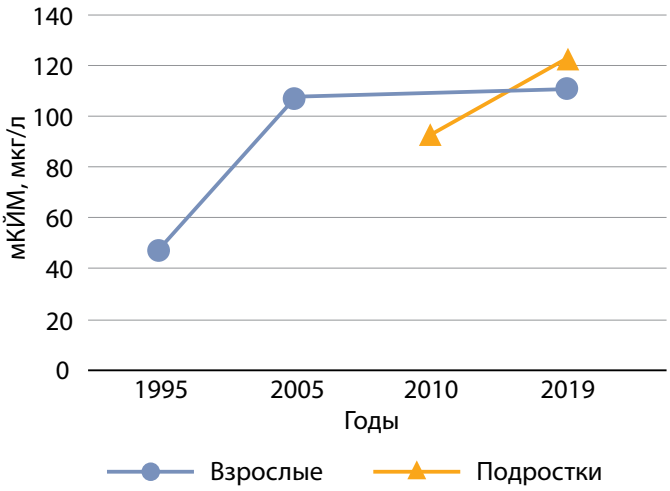


Рисунок 5. Динамика медианы концентрации йода в моче (мкг/л) у жителей Новосибирска по результатам мониторинга йододефицитных заболеваний с 1995 по 2019 гг.

При сравнении между собой результатов обследования обеих групп обращает на себя внимание схожесть процентного распределения проб мочи с нормальной, сниженной и повышенной КЙМ (рис. 6).

Таким образом, по полученным нами данным, дефицит йода не выявлен ни в группе взрослых лиц 19–25 лет, ни в группе школьников 13–18 лет, обследованных в 2019 г. Показатель мКЙМ во взрослой популяции с 1995 г. увеличился более чем в 2 раза, а в популяции школьников за период с 2010 по 2019 гг. мКЙМ увеличилась на 32,3%.

В 2009–2010 гг. с целью оценки потребления йодированной соли были проанкетированы подростки (14–17 лет), из них мальчиков 47%, девочек 53%. 47% опрошенных потребляли йодированную соль, при этом 53% проанкетированных подростков ответили, что

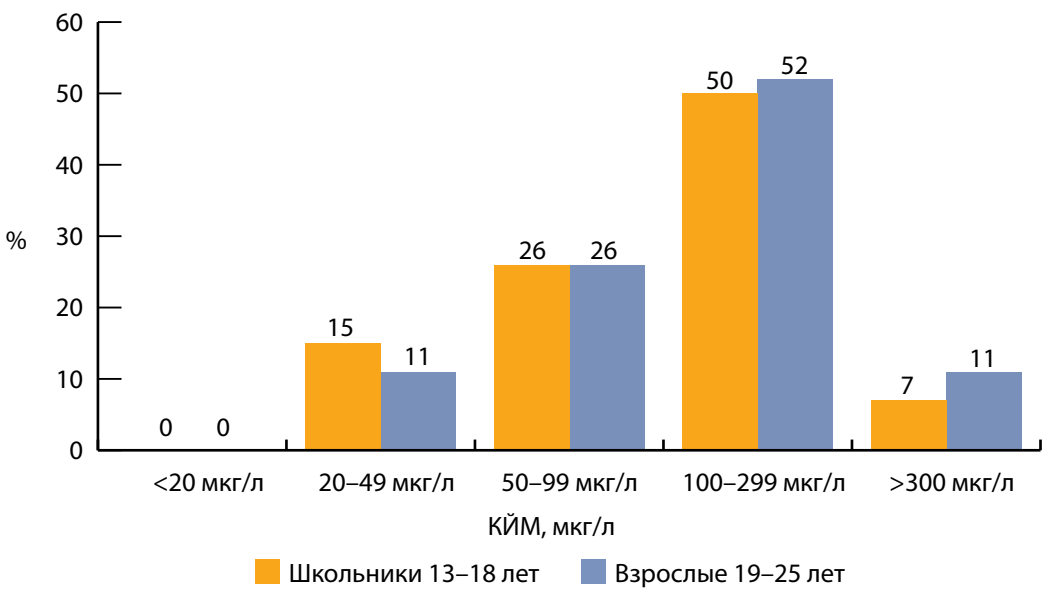


Рисунок 6. Процентное соотношение проб мочи с нормальной, сниженной и повышенной КЙМ (2019).

не употребляют йодированную соль или не знают, какую соль используют дома для приготовления пищи. В той же репрезентативной выборке подростков была определена экскреция йода с мочой. МКЙМ у подростков составила 93 мкг/л. Среди образцов мочи показатели КЙМ менее 50 мкг/л были определены в 7% проб [7].

Согласно рекомендациям ВОЗ, эффективной массовая йодная профилактика признается только в том случае, когда более 90% всех домохозяйств (семей) используют в быту йодированную соль [8]. В большинстве регионов мира йодированная соль является основным источником йода в рационе человека и, как следствие, основным средством массовой йодной профилактики. Установлено, что более 80% йода выводится из организма почками, поэтому КЙМ достаточно точно отражает величину его потребления с пищей. КЙМ является количественным, прямым показателем йодной обеспеченности. Вместе с тем, из-за высоких индивидуальных колебаний уровня йода в моче, этот метод нельзя использовать для оценки величины потребления йода у отдельного человека. На популяционном же уровне этот метод отражает величину потребления йода населением обследуемого региона [1, 9].

Нами получены данные о низком уровне потребления йодированной соли, но нормальных показателях мКЙМ, вероятно, расхождения показателей потребления йодированной соли и мКЙМ отчасти обусловлены тем, что многие подростки и молодые люди, проживающие с родителями, не проявляют интереса к тому, какую соль используют в их семье для приготовления пищи. Возможно, часть респондентов, ответивших на вопрос об употреблении йодированной соли «не знаю», на самом деле ее употребляют, с этим и могут быть связаны нормальные показатели мКЙМ. Тем не менее мКЙМ в г. Новосибирске на протяжении 25 лет наблюдения продолжает возрастать (рис. 5).

В соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23.07.2008 (ред. от 25.03.2019) «Об утверждении СанПиН 2.4.5.2409-08» (вместе с «СанПиН 2.4.5.2409-08. Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы») устанавливается обязательное использование йодированной соли при приготовлении блюд и кулинарных изделий поваренной пищевой йодированной соли с 01.01.2020. Также Министерством здравоохранения Российской Федерации подготовлена инициатива о профилактике заболеваний, связанных с недостатком йода. Согласно проекту Федерального закона «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода», размещенного на федеральном портале проектов нормативных актов, в Российской Федерации будет обязательным использование йодированной соли при изготовлении любых хлебобулочных изделий, начиная с 01 июня 2020 г. А с 1 июня 2021 г. в России станет обязательным обогащение йодом пищевой соли сортов экстра, высшего и первого, помолов N0 и N1, за исключением отдельных видов пищевой соли указанных сортов и помолов, перечень которых устанавливается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Помимо этого, начиная с 1 июня 2022 г. все пищевые продукты на территории Российской Федерации должны будут производиться с использованием только йодированной соли. В тех случаях, когда технологический процесс не будет допускать использование йодированной соли, производители обязаны будут обогащать йодом продукты иными возможными способами [10]. Данный законопроект на момент написания статьи готовится к передаче на рассмотрение в Правительство Российской Федерации.

Что касается использования йодированной соли в домохозяйствах (семьях), то этот вопрос по-прежнему остается в нашей стране сугубо индивидуальным и зависит только от степени ответственности граждан как за свое здоровье, так и за здоровье детей.

В Кемеровской области в 2008 г. в популяции школьников 7–17 лет г. Междуреченска наблюдался дефицит йода легкой степени тяжести (мКЙМ составила 90 мкг/л). Доля образцов мочи с уровнем экскреции йода менее 50 мкг/л составила 11,4% [11]. По данным повторного исследования, в 2016 г. нормальные показатели КЙМ были выявлены у 46,4% школьников, при этом доля образцов с уровнем КЙМ менее 50 мкг/л составила всего 1,3% [12]. Таким образом, на территории г. Междуреченска в 2016 г. отмечалась положительная динамика йодной обеспеченности, хотя дефицит йода на данной территории все еще не ликвидирован.

В Тюменской области в 2012 г. мКЙМ среди школьников 8–12 лет составляла 106,9 мкг/л, что по критериям ВОЗ соответствует достаточному потреблению йода. При этом полученные значения оказались ниже, чем в аналогичном исследовании, проведенном в 2000–2003, 2009 гг. (мКЙМ в данных исследованиях составляла 125 мкг/л и 142 мкг/л соответственно). Авторы исследования объясняют подобную динамику добровольным характером профилактики йододефицитных заболеваний [13, 14]. Важно отметить, что в Тюменской области с 1997 г. реализуется региональная программа профилактики йодного дефицита в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача по Тюменской области от 15.09.1997 № 17 «О профилактике йододефицитных состояний» и распоряжением губернатора Тюменской области от 30.10.1997 № 694-р «О профилактике йододефицитных состояний» [13]. Эти меры были связаны с тем, что по результатам первичных эпидемиологических исследований 1994–1996 гг. на территории Тюменской области был выявлен природно-обусловленный йодный дефицит [15].

Коллектив авторов из Томска в 2016 г. опубликовал результаты исследования, в ходе которого оценивали динамику йодного дефицита в г. Томске с 1998 по 2014 гг. МКЙМ за этот период увеличилась с 73,1 мкг/л в 1998 г. до 94 мкг/л в 2014 г. (число обследованных школьников составило 264 и 362 соответственно). Таким образом, на территории Томской области сохраняется йодный дефицит легкой степени тяжести, что требует продолжения проводимых мероприятий, направленных на устранение дефицита йода в данном регионе [16].

В период с 19 ноября по 3 декабря 2019 г. в г. Москве был проведен опрос интернет-пользователей по поводу йодного дефицита и методах его профилактики, среди прочих был в предлагаемой анкете и вопрос

об использовании йодированной соли в семьях респондентов. Всего в опросе приняли участие 9309 человек со всей России. Результаты опроса показали, что 60,4% опрошенных используют в быту йодированную соль, только половина (52,73%) респондентов, проживающих на территории Западной Сибири, потребляют йодированную соль. Однако очень небольшое количество (57 человек) жителей Западной Сибири приняли участие в опросе [17].

Таким образом, 25-летние данные по оценке йодного статуса жителей г. Новосибирска отображают положительную тенденцию по уменьшению йодного дефицита. Однако массовая йодная профилактика недостаточно эффективна как в г. Новосибирске, так и по всей стране. Полученные данные по опросу интернет-пользователей и представленные в нашей работе результаты свидетельствуют о низком уровне информированности населения РФ о значимости йодной профилактики и о необходимости принятия федерального закона «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода».

Ограничения исследования

Не была определена концентрация йода в образцах соли, используемой в семьях участников исследования.

В исследованиях, проводимых в 1994–95, 2005, 2010 и 2019 гг., определение КЙМ проводилось разными методами (церий-арсенитным, инверсионно-вольтамперометрическим и методом ИСП-МС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По полученным нами данным, за 25-летний период наблюдения с 1994–1995 по 2019 гг. в г. Новосибирске отмечается значительное улучшение йодной обеспеченности населения, что отражено в нормализации и увеличении показателя мКЙМ среди молодых лиц репродуктивного возраста 19–25 лет и школьников 13–18 лет.

При этом результаты опроса населения показали очень низкую информированность молодого поколения жителей г. Новосибирска о йододефиците и мерах его профилактики. Также нами отмечена следующая тенденция: чем моложе возраст опрашиваемых, тем меньше значимости они придают проблеме йодного дефицита, что видно по данным опроса.

При разработке стратегии профилактики дефицита йода необходимо уделять внимание информированию граждан о важности устранения йододефицита, а также целенаправленно формировать мотивацию особенно у молодых граждан к потреблению йодированной соли.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках бюджетных тем НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2, ГЗ № 0259-2019-0006, Рег. № АААА-А19-119101490005-56, РФФИ 19-013-00800.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов, связанных с публикацией данной статьи.

Участие авторов. Рымар О.Д. — концепция и дизайн работы, финальное редактирование статьи; Мустафина С.В. — сбор материала, дизайн поисково-аналитической работы, написание текста статьи; Алфёрова В.И. — сбор, обработка и анализ материала, написание текста статьи; Денисова Д.В. — организация скрининга подростков и молодых людей, написание раздела «Материаы и методы».

Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Благодарность: Авторы статьи выражают благодарность член.-корр. СО РАН, д.м.н. Рагино Ю.И. за поддержку и возможность получить данные на скринингах 2019 г., главным исследователям проекта HAPIEE акад. СО РАН, д.м.н. Никитину Ю.П, профессору, д.м.н. Малютиной С.К. за помощь в проведении скрининга населения в 2005 и 1994–1995 гг., а также всем сотрудникам, работающим на скрининге, за помощь в сборе материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ), Глобальная сеть по йоду (IGN). Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2018. — Т.14. — №2. — С. 100–112. [United Nations Children's Fund (UNICEF), Iodine Global Network (IGN). Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):100–112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket9734.
2. Суханов А.В., Рымар О.Д., Мустафина С.В., Денисова Д.В. Показатели когнитивной функции у подростков, проживающих в регионе с легким йододефицитом // *Мир науки, культуры, образования*. — 2013. — №1. — С. 267–271. [Sukhanov AV, Rymar OD, Mustafina SV, Denisova DV. Adolescent's cognitive functions condition in region with mild iodine deficiency. *Mir nauki, kul'tury, obrazovania*. 2013;(1):267–271. (In Russ.)].
3. Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т.15. — №2. — С. 73–82. [Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(2):73–82. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket10353.
4. Герасимов Г.А. Квадратура круга // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2016. — Т.12. — №3. — С. 6–11. [Gerasimov GA. Quadrature of the circle. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016;12(3):6–11. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket201636-11.
5. Никитин Ю.П., Рымар О.Д., Мустафина С.В., и др. Обеспеченность йодом взрослого населения Новосибирска // *Вопросы питания*. — 2008. — Т.77. — №2. — С. 64–66. [Nikitin YuP, Rymar OD, Mustafina SV, et al. Providing of adult population of Novosibirsk with iodine. *Problems of nutrition*. 2008;77(2):64–66. (In Russ.)].
6. Рымар О.Д. *Распространенность патологии щитовидной железы и связь с некоторыми факторами риска хронических неинфекционных заболеваний у жителей молодого возраста г. Новосибирска*: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. — Новосибирск, 1999. — 22 с. [Rymar OD. *Rasprostranennost' patologii shchitovidnoi zhelezy i svyaz' s nekotorymi faktorami riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii u zhitelei molodogo vozrasta g. Novosibirska*. [dissertation abstract] Novosibirsk; 1999. 22 p. (In Russ.)]. Доступно по: Ссылка доступна на 12.03.2020.
7. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И., и др. Эпидемиологические исследования йодного дефицита и тиреоидной патологии в крупном центре Западной Сибири в 1995–2010 гг. (на примере Новосибирска) // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2012. — Т.8. — №2. — С. 50–54. [Rymar OD, Mustafina SV, Simonova GI, et al. Epidemiological evaluation of iodine deficiency and thyroid disorders in the megalopolis of Western Siberia in 1995–2010. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012;8(2):50–54. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20128250-54.

8. Zimmermann MB. Symposium on geographical and geological influences on nutrition': iodine deficiency in industrialised countries. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(1):133–143. doi: 10.1017/S0029665109991819.
9. Методические указания 2.3.7.1064–01. *Контроль программы профилактики йоддефицитных заболеваний путем всеобщего йодирования соли*. — М.; 2001. [Methodological recommendations 2.3.7.1064–01. *Kontrol' programmy profilaktiki ioddefitsitnykh zabolevanii putem vseobshchego iodirovaniya soli*. Moscow; 2001. (In Russ.)].
10. Проект Федерального закона «*О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода*». [Project of Federal Law «*O profilaktike zabolevanii, vyzvannykh defitsitom ioda*». (In Russ.)]. Доступно по: https://regulation.gov.ru/projects#npa=89946. Ссылка доступна на 12.03.2020.
11. Тапешкина Н.В. *Гигиеническая оценка питания детей школьного возраста и пути ее оптимизации (на примере юга Кузбасса)*: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. — Пермь; 2009. [Tapeshkina NV. *Gigienicheskaya otsenka pitaniya detei shkol'nogo vozrasta i puti ee optimizatsii (na primere yuga Kuzbassa)*. [dissertation abstract] Perm; 2009. (In Russ.)]. Доступно по: https://search.rsl.ru/ru/record/01004663735. Ссылка доступна на 12.03.2020.
12. Тапешкина Н.В., Перевалов А.Я. Оценка эффективности профилактики йодного дефицита среди детского населения города Междуреченска Кемеровской области // *Гигиена и санитария*. — 2016. — Т.95. — №5. — С. 471–476. [Tapeshkina NV, Perevalov AYa. Assessment of the efficiency of prevention of iodine deficiency among the children's population of the city of Mezhdurechensk of the Kemerovo region. *Hygiene and sanitation*. 2016;95(5):471–476. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-5-471-476.
13. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Ковальжина Л.С., Шарухо Г.В. Профилактика йодного дефицита в Тюменской области: успех или неудача? // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2015. — Т.11. — №3. — С. 39–46. [Suplotova LA, Makarova OB, Kovalzhina LS, Sharuho GV. Prevention of iodine deficiency in the Tyumen region: success or failure? *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(3):39–46. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2015339-46.
14. Герасимов Г.А. Россия — страна контрастов // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2017. — Т.13. — №2. — С. 6–12. [Gerasimov GA. Russia — the land of contrasts. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(2):6–12. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket201726-12.
15. Суплотова Л.А. *Эпидемиология йоддефицитных заболеваний в различных климатогеографических районах Западной Сибири*: Автореф. дис. … докт. мед. наук. — Тюмень, 1997. — 38 с. [Suplotova LA. *Epidemiologiya ioddefitsitnykh zabolevanii v razlichnykh klimatogeograficheskikh raionakh Zapadnoi Sibiri*. [dissertation abstract] Tyumen; 1997. 38 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://search.rsl.ru/ru/record/01000761362. Ссылка доступна на 12.03.2020.
16. Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Юрченко Е.В., Зинчук С.Ф. Динамика эпидемиологических критериев йодного дефицита в г. Томске за 15 лет. В сб.: *Тезисы VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня — результат практического здравоохранения завтра»*. — М.: УП Принт, 2016. — С. 8. [Oleinik OA, Samoilova YuG, Yurchenko EV, Zinchuk SF. Dinamika epidemiologicheskikh kriteriev iodnogo defitsita v g. Tomske za 15 let. In: (Collection of theses) *Tezisy VII Vserossiiskogo kongressa endokrinologov «Dostizheniya personalizirovannoi meditsiny segodnya — rezul'tat prakticheskogo zdravookhraneniya zavtra»*. Moscow: UP Print; 2016. P. 8. (In Russ.)].
17. Терехов П.А., Рыбакова А.А., Терехова М.А., Трошина Е.А. Информированность населения Российской Федерации о йодном дефиците, его влиянии и способах профилактики йододефицитных заболеваний // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т.15. — №3. — С. 118–123. [Terekhov PA, Rybakova AA, Terekhova MA, Troshina EA. Awareness of the population in Russian Federation about iodine deficiency, its effects and methods for prevention of iodine deficiency disorders. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(3):118–123. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket12239.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Алфёрова Влада Игоревна** [Vlada I. Alferova]; адрес: Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, Borisa Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russian Federation];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1645-5523; eLibrary SPIN: 1129-0599; e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н. [Oksana D. Rymar, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4095-0169; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: orymar23@gmail.com
Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Mustafina, MD, PhD];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4716-876X; eLibrary SPIN: 8395-1395; e-mail: svetlana3548@gmail.com
Денисова Диана Вахтанговна, д.м.н. [Diana V. Denisova, MD, PhD]; e-mail: denisovadiana@gmail.com;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2470-2133; SPIN 9829-7692

КАК ЦИТИРОВАТЬ

Рымар О.Д., Мустафина С.В., Алфёрова В.И., Денисова Д.В. Эпидемиологические исследования йодного дефицита в г. Новосибирске: данные 25-летнего наблюдения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2020. — Т. 16. — №2. — С. 4–11. doi: https://doi.org/10.14341/ket12539
Получена: 20.07.2020. Одобрена: 24.08.2020. Опубликована online: 07.10.2020

TO CITE THIS ARTICLE

Rymar OD, Mustafina SV, Alferova VI, Denisova DV. Epidemiological studies of iodine deficiency in Novosibirsk: data of 25-years observation. *Clinical and experimental thyroidology.* 2020;16(2):4-11. doi: https://doi.org/10.14341/ket12539
Received: 20.07.2020. Accepted: 24.08.2020. Published online: 07.10.2020

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

© Е.Н. Гринева[1], У.А. Цой[1]*, Т.Л. Каронова[1], Т.В. Андрейченко[1], Г.А. Богданова[1], В.Э. Ванушко[2], А.Б. Далматова[1], И.Н. Данилов[1], Е.В. Иваниха[1], Д.С. Лебедев[1], Т.В. Малахова[3], Е.Н. Михайлов[1], Д.В. Рыжкова[1], Б.А. Татарский[1], Е.А. Трошина[2], В.В. Фадеев[4]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия
[2]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия
[3]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[4]Первый 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 цветовое допплеровское 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 антитиреоидными 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 DIAGNOSISI AND TREATMENT OF AMIODARONE-INDUCED THYROID DYSFUNCTION

© Elena N. Grineva[1], Ulyana A. Tsoy[1]*, Tatyana L. Karonova[1], Tatyana V. Andreychenko[1], Galina A. Bogdanova[1], Vladimir E. Vanushko[2], Anna B. Dalmatova[1], Ivan N. Danilov[1], Elena V. Ivanikha[1], Dmitry S. Lebedev[1], Tatyana V. Malakhova[3], Evgeny N. Mikhailov[1], Daria V. Ryzhkova[1], Boris A. Tatarskiy[1], Ekaterina A. Troshina[2], Valentin V. Fadeev[4]

[1]Almazov National Medical Research Centre, St-Petersburg, Russia
[2]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[3]Pavlov University, St-Petersburg, Russia
[4]I.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.

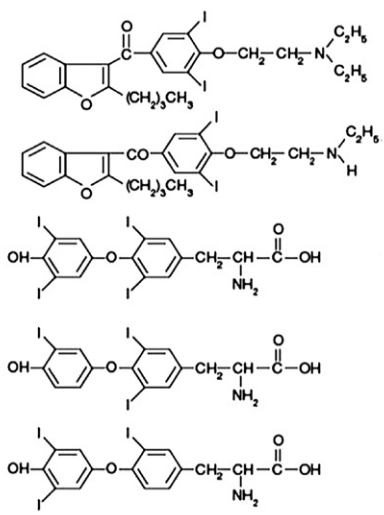
© Endocrinology Research Centre, 2020
Received: 28.11.2020 Accepted: 02.12.2020

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 thyroditis; 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 вазодилятатора 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±23,7 и 61,2±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].



Амиодарон

Дезэтиламиодарон

Тироксин (T_4)

3-5-3'-Трийодтиронин

3-3'-5'-Трийодтиронин (реверсивный Т3, rT3)

Рисунок 1. Химические формулы амиодарона, дезэтиламиодарона и тиреоидных 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 обнаруживают 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 ($оT_4$), свободного T_4 (св. T_4) и rT_3. Сывороточная концентрация общего T_3 ($оT_3$) 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 неизмененной 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 антитиреоидных 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 тиреоидит, — 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

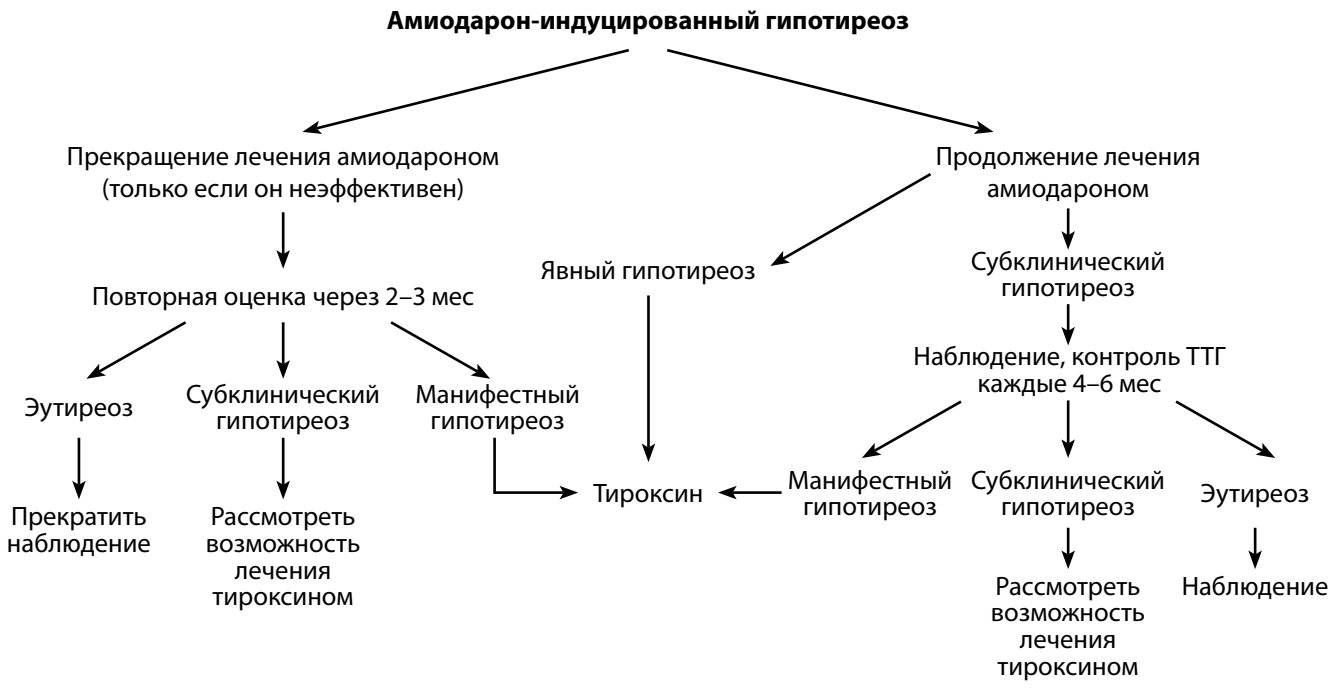


Рисунок 2. Алгоритм действий при выявлении амиодарон-индуцированного гипотиреоза.

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 супрессированным 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 Benjamens 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}Pertechnetate ($^{99m}TcO4^-$) или гиперваскуляризированных по данным цветового допплеровского 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 тиреоидита (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 тиреоидита, 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 специфичные изменения. Радиометрия ЩЖ с использованием I^{123}-йодида натрия (I^{131}-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 I^{123}-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 распределением 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 допплеровского 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 неизмененная 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 — цветовое допплеровское картирование

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2: Для автономного АиТ1 характерно наличие одного или нескольких узлов в ЩЖ, «горячих» по данным сцинтиграфии I^{131} или I^{123} и $^{99m}TcO4^-$, 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 $^{99m}TcO4^-$ 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 удается 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 радиойодтерапия). Радиойодтерапия 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.

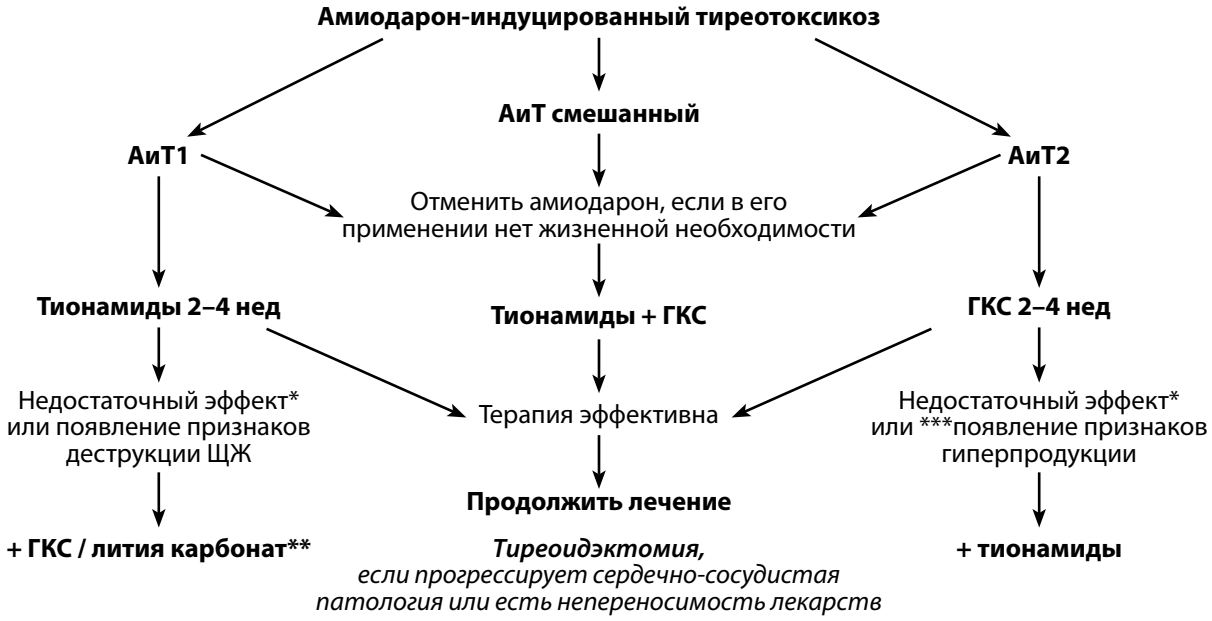
5.3.3. Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза смешанного генеза

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 бóльших, 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. Cappellani 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 $^{99m}TcO4^-$ 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 $^{99m}TcO4^-$ носят вспомогательный характер	B	3
РЕКОМЕНДАЦИЯ 5: Больным АиТ1 показаны антитиреоидные препараты в бóльших, чем стандартные, дозах. У больных АиТ2 терапию следует начинать с глюкокортикоидов. Комбинация антитиреоидных 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 развиться 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

1. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing Amiodarone. *JAMA*. 2007;298(11):1312. doi: https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1312.
2. 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.
3. 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.)].
4. 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
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.)].
14. Lambert MJ, Burger AG, Galeazzi RL, Engler D. Are Selective Increases in Serum Thyroxine (T 4)due to Iodinated Inhibitors of T 4 Monodeiodination Indicative of Hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(6):1058-1065. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-55-6-1058.
15. 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: pathigenesis, diagnosis, treatment. Review. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003;75(8):92-6. (In Russ.)].
16. 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.
17. 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
18. 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.)].
19. Philippou G, Koutras DA, Piperingos G, Souvatzoglou A, Moulopoulos 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Benjamens 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.
25. 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.)].
26. 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.)].
27. 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.
28. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2017; 77: 394-404.
29. 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
30. 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.
31. 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
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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
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
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
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
44. Theodoraki A, Vanderpump MPJ. 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
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. O50ki 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
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
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
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(1):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-корр. 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 тиреоидология. — 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, Mikhaylov EN, Ryzhkova DV, Tatarskiy BA, Troshina EA, Fadeev VV. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosisi 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.

ОПЫТ АРМЕНИИ В ДОСТИЖЕНИИ АДЕКВАТНОГО ЙОДНОГО СТАТУСА НАСЕЛЕНИЯ

© Г.А. Герасимов[1], Н. Хачингс[2], Г. Асланян[3], И. Товмасян[4]

[1]Глобальная сеть по йоду, Мёртл Бич, США
[2]Медицинская школа Университета Калифорнии Ирвин, США
[3]Национальный институт здравоохранения, Ереван, Армения
[4]Программа неонатального скрининга, Медицинский центр Арабкир, Ереван, Армения

Армения была одной из первых постсоветских стран, после относительно короткого перерыва восстановившей производство йодированной соли еще в начале 2000-х гг., а в 2004 г. принявшей постановление, которое сделало производство и импорт йодированной соли обязательными, равно как и ее использование в пищевой промышленности. Национальное исследование 2016 г. показало высокую устойчивость программы йодной профилактики в Армении: медианная концентрация йода в моче (мкЙМ) у школьников и беременных женщин (БЖ) находилась в оптимальном диапазоне (242 и 226 мкг/л соответственно), а охват домохозяйств качественной йодированной солью составлял 95%. Помимо йодированной соли, используемой в домохозяйствах, более 50% йода потреблялось с готовыми пищевыми продуктами, в первую очередь — с хлебобулочными изделиями. Существенным достоинством программы йодной профилактики в Армении является то, что она обеспечивает адекватный йодный статус не только общему населению, но и БЖ. При этом около 37% БЖ принимали йодные добавки, в которых не было никакой необходимости. Опыт Армении показывает, что анализ баз данных скрининга неонатального гипотиреоза позволяет эффективно и при минимальных затратах ежегодно оценивать йодный статус населения. И если частота уровня тиреотропного гормона в крови >5 мМЕ/л превысит 3%, то органы здравоохранения должны расценить это как тревожный сигнал и провести более детальное обследование с определением йода в моче у репрезентативной группы населения, чтобы выяснить причину нарушения йодного статуса и принять должные меры.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Армения, йодированная соль, школьники, беременные женщины, хлебобулочные изделия, неонатальный ТТГ, скрининг, мониторинг йодного статуса.

ARMENIA'S EXPERIENCE IN ACHIEVING AN ADEQUATE IODINE STATUS OF THE POPULATION

© Gregory A. Gerasimov[1], Nicholas Hutchings[2], Hrayr Aslanyan[3], Irina Tovmasyan[4]

[1]Iodine Global Network (IGN), Myrtle Beach, USA
[2]School of Medicine of the University of California Irvine, USA
[3]National Institute of Health, Yerevan, Armenia
[4]Neonatal Screening Program, Arabkir Medical Center, Yerevan, Armenia

Armenia was one of the first post-Soviet countries, that after a relatively short break has restored the production of iodized salt at the beginning of the 2000s, and in 2004 adopted a decree that made the production and import of iodized salt mandatory, as well as its use in the food industry. A 2016 national survey showed high sustainability of the iodine prophylaxis program in Armenia — median urinary iodine concentration (UIC) in schoolchildren and pregnant women (PW) was in the optimal range (242 and 226 μg/l, respectively), and coverage of households with quality iodized salt was 95%. In addition to iodized salt used in households, more than 50% of iodine was consumed with processed foods, primarily bakery products. An essential advantage of the iodine prophylaxis program in Armenia is that it provides adequate iodine status not only for the general population, but also for PW. At the same time about 37% of PW used iodine supplements, which were not necessary. The experience of Armenia shows that the analysis of screening datasets for neonatal hypothyroidism screening makes it possible to efficiently and at minimal cost annually evaluate the iodine status of the population. And if the frequency of TSH levels > 5 mIU/L exceeds 3%, the health authorities should consider this as an alarm and conduct a more detailed assessment to find out the cause of the iodine status insufficiency and take appropriate measures.

KEYWORDS: Armenia, iodized salt, schoolchildren, pregnant women, bakery products, neonatal TSH, screening, monitoring of iodine status.

В этот раз в колонке «De Gustibus» мы расскажем об успехе Армении в устранении йодного дефицита. Расположенная в гористой местности, Армения исторически являлась зоной высокой частоты эндемического зоба, который был практически устранен в начале 1970-х гг. в рамках эффективной стратегии йодирования соли в СССР. Дефицит йода вновь вернулся в 1991 г. на фоне прекращения выпуска йодированной соли вследствие экономических трудностей, которые Армения испытывала после распада Советского Союза. Однако начиная с 1999 г. производство йодированной соли было возобновлено по инициативе руководства Аванского солекомбината,

© Endocrinology Research Centre, 2020
Received: 10.07.2020. Accepted: 17.07.2020.
CC BY NC ND

а в 2004 г. правительство страны приняло постановление №353-N, которое сделало производство и импорт йодированной соли обязательными, равно как и ее использование в пищевой промышленности. Национальное обследование, проведенное в Армении в 2005 г., показало, что 97,2% домохозяйств использовали адекватно йодированную соль, в то время как медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) у детей 8–10 лет была немного выше 300 мкг/л, что, скорее всего, было связано с относительно высоким (50±10 мг/кг) содержанием йода в соли [1]. Однако на протяжении последующих 10 лет новых исследований йодного статуса населения Армении не проводилось.

Национальное обследование йодного статуса населения (2016 г.)

Настоящее исследование было проведено по инициативе Министерства здравоохранения Армении при участии специалистов Ереванского медицинского университета и Колумбийского университета (США) при содействии Глобальной сети по йоду и других организаций.

Для получения достоверных результатов предполагалось обследовать по 325 школьников 10–12 лет и беременных женщин (БЖ) в 13 кластерах с не менее чем 25 испытуемыми в каждом кластере, что значительно выше рекомендуемого минимума в 250 испытуемых для оценки мКЙМ с точностью ±10% при доверительном интервале 95% и эффекте дизайна 2,0 для кластерной выборки [2].

Из списка родильных домов Армении была выбрана одна клиника в каждой из 10 провинций и одна в столице (Ереване). Кроме того, два дополнительных роддома были отобраны в провинции Сюник на юге страны с учетом предшествующего там дефицита йода. Таким образом, всего было отобрано 13 кластеров. В отличие от обследования, проведенного в 2005 г., по практическим соображениям выбор кластеров не был рандомизированным, что привело к чрезмерной представленности городского и пригородного населения. Однако, учитывая высокое сходство питания населения по всей стране, полученные результаты являются представительными для всей страны в целом.

Разовые (утренние) образцы мочи были получены у 25–30 БЖ в каждом кластере. Приблизительно у 20% БЖ был собран второй образец мочи не ранее чем через 24 ч после исходного образца. В 13 школах, расположенных в том же населенном пункте, что и роддом, был определен один класс с 25–30 учениками в возрасте 10–12 лет, у которых были собраны разовые образцы мочи. У 20% учеников также был собран второй образец мочи. Помимо сбора мочи, БЖ и школьники предоставили образец соли (около 50 г) из своего домохозяйства. Содержание йода в образцах соли и мочи было определено церий-арсенитовым методом в научной лаборатории Бостонского медицинского центра (США).

Для уменьшения дисперсии случайных величин был использован метод, предложенный Институтом медицины США, с использованием повторных показателей КЙМ [3]. После преобразования исходных данных КЙМ был проведен дисперсионный анализ повторных показателей КЙМ в каждой группе для получения соотношения между индивидуальным (SDb) и общим (SDobs) стандартным отклонением. Скорректированные значения КЙМ для каждого обследуемого рассчитывались по формуле:

Скорректированная КЙМ = [(индивидуальная КЙМ – средняя КЙМ в группе) × (соотношение SDb / SDobs по группе)] + средняя КЙМ по группе[1].

Эти скорректированные и взвешенные значения КЙМ были использованы в сводной статистике и при исследовании различия в скорректированных показателях КЙМ между группами населения.

Всего были обследованы 361 школьник и 356 БЖ. Скорректированная мКЙМ у школьников составляла 242 мкг/л (25 перцентиль – 203; 75 перцентиль – 289 мкг/л), а у БЖ – 226 мкг/л (209–247 мкг/л). Не было выявлено статистически значимого влияния пола или возраста на скорректированную КЙМ у школьников. У 131 БЖ, принимавших йодные добавки, мКЙМ была немного выше (237 мкг/л) по сравнению с женщинами, не принимавшими добавки йода (222 мкг/л; p=0,007). Дизайн исследования не позволял оценить статистические различия в КЙМ между отдельными кластерами, однако существенных региональных различий в йодной обеспеченности населения страны выявлено не было [4].

Содержание йода было определено в 1041 образце поваренной соли, собранном в домохозяйствах. В 973 образцах (93,4%) содержание йода находилось в диапазоне 40±15 мг/кг, т.е. соответствовало требованиями стандарта (рис. 1).

[1] Adjusted UIC = [(person's UIC – group mean) × (group SDb / SDobs ratio)] + group mean

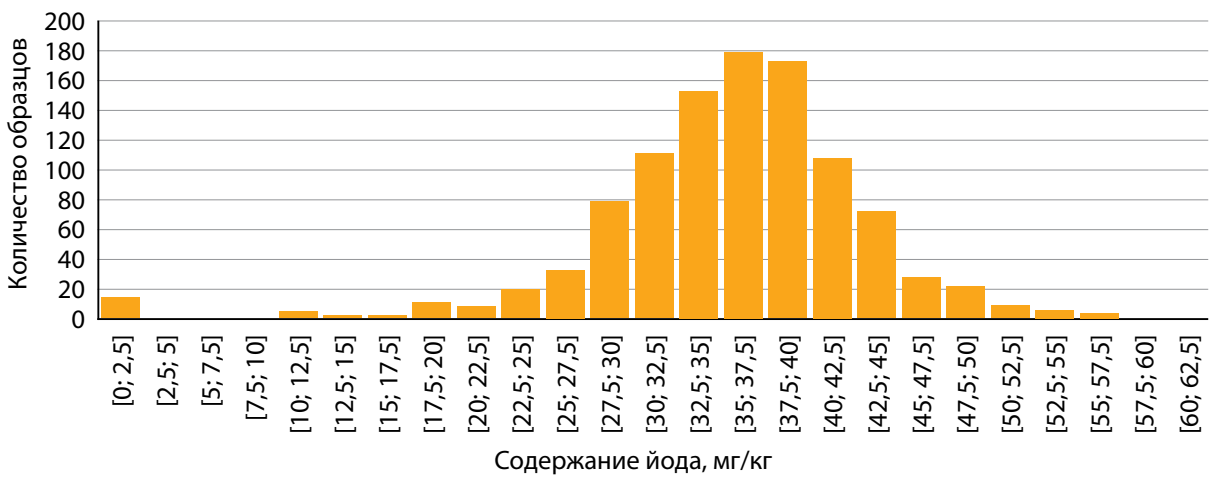


Рисунок 1. Гистограмма распределения уровня йода в образцах соли в Армении [4].

Результаты исследования показали, что как исходная, так и скорректированная мКЙМ у БЖ и школьников находилась в пределах диапазонов, указывающих на адекватную обеспеченность йодом (соответственно 150–249 мкг/л и 100–299 мкг/л), включая БЖ, принимавших йодные добавки. Вместе с тем, учитывая то, что и без добавок мКЙМ указывала на адекватную обеспеченность питания йодом, целесообразность столь широкого назначения йодных добавок БЖ в Армении вызывает обоснованные вопросы. Не вызывает сомнения то, что адекватный йодный статус жителей Армении был обусловлен исключительно эффективной программой йодирования соли: охват населения йодированной солью превышал 95%, при этом 93,4% образцов соли имели нормативное содержание йода. Вместе с тем дизайн обследования не предполагал изучения вклада йодированной соли, используемой в пищевой промышленности, в обеспеченность населения йодом. Этому вопросу было посвящено отдельное исследование, результаты которого опубликованы в середине 2020 г.

Роль кухонной соли и промышленно обработанных пищевых продуктов как источников йода в питании населения Армении

В Армении, как и во многих других странах с высоким и средним уровнем доходов населения, значительная часть соли (70–80%) потребляется с промышленно обработанными пищевыми продуктами (ОПП), при этом использование йодированной соли в пищевой промышленности является обязательным за исключением случаев, когда это не допускается по технологии производства. На практике йодированная соль официально не используется только при производстве мягких сыров. Недавнее исследование показало, что потребление соли взрослым населением (18–69 лет) составляло 9,8 г соли в день [5]. Вместе с тем влияние йодированной соли в составе ОПП на йодный статус оставалось неизученным. Чтобы восполнить этот пробел, в 2019 г. Национальная рабочая группа использовала новое руководство Глобальной сети по йоду для оценки основных источников йода в питании населения и вклада йодированной соли из ОПП. По данным статистики, основными источниками соли в Армении являются хлеб, сыр, мясные продукты, консервированные овощи.

С учетом имеющихся сведений были использованы две модели: для взрослой группы населения и для беременных и кормящих женщин. При этом были рассмотрены три возможных сценария: (1) гипотетическое использование 100% йодированной соли в домохозяйствах и пищевой промышленности; (2) реалистичное потребление йода, основанное на использовании йодированной соли в 93,4% домохозяйств, 82% — в пекарнях, 7% — для производства сыра, 83% — для мясных продуктов, 44% — консервированных овощей, 5% — в макаронных изделиях; (3) предполагаемое потребление йода после 30% уменьшения использования соли из всех источников при сохранении действующих нормативов йодирования.

Согласно расчетам, среднесуточное потребление соли на душу взрослого населения Армении составляло 10,6 г, из которых 4,0 г приходилось на кухонную соль, 4,3 г — на хлебобулочные изделия и 2,3 г — на все другие ключевые продукты, содержащие соль [6].

Моделирование показало, что при гипотетическом **Сценарии 1** (100% йодирование соли для домашних хозяйств и пищевой промышленности) рекомендуемая норма потребления (РНП) йода у взрослых (150 мкг/день) будет превышена почти вдвое (196%). При этом 81% РНП будет получено из соли из хлебобулочных изделий, 75% — кухонной соли, 20% — соли из сыра, 7% — соли из мясных продуктов, 12% — соли из консервированных овощей и по 1% — соли из мясных консервов и макаронных изделий (рис. 2).

Согласно реалистичному **Сценарию 2**, потребление йода у взрослых составило 149% РНП. Соль из хлебобулочных изделий и кухонная соль оставались основными источниками йода (66,3% и 69,7% соответственно), доля мясных продуктов и овощных консервов составила примерно по 5%, а доля сыра снизилась до 1,4%, поскольку йодированная соль при его производстве фактически не используется.

При **Сценарии 3** (планируемое снижение использования соли на 30% в рамках программы профилактики

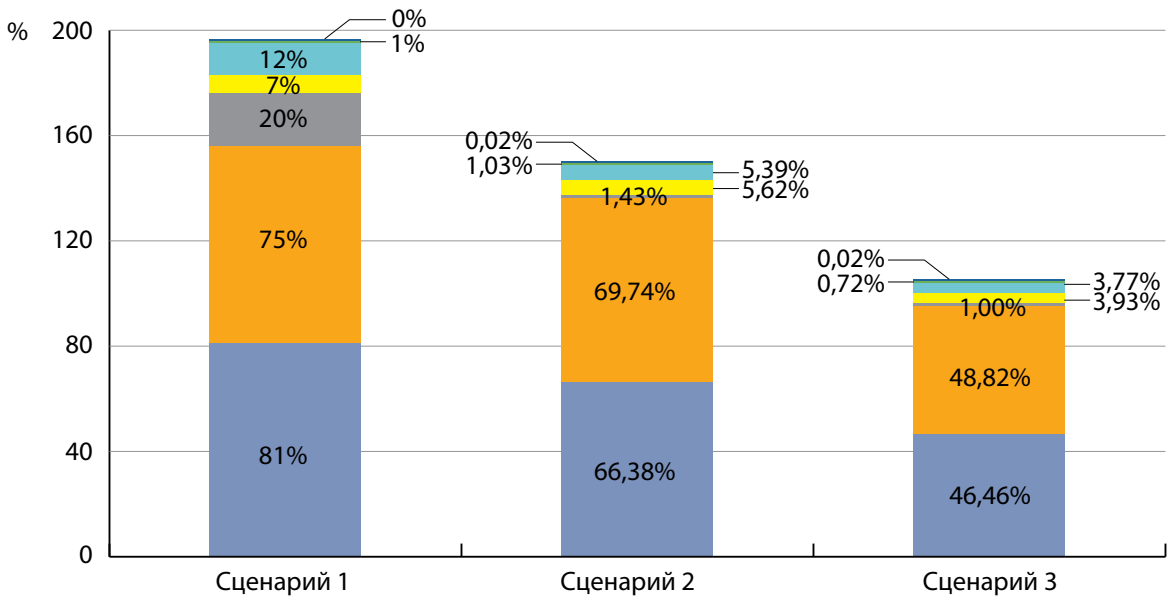


Рисунок 2. Потребление йода (в % РНП) взрослыми лицами в Армении с кухонной йодированной солью и отдельными обработанными пищевыми продуктами, выпускаемыми с йодированной солью [6].

неинфекционных заболеваний) потребление йода у взрослых оставалось адекватным (105% РНП) практически только за счет соли из хлебобулочных изделий и кухонной соли (46,4% и 48,8% РНП соответственно).

Моделирование ситуации у БЖ, имеющих более высокую РНП йода (250 мкг/сутки), показало несколько иную картину. При **Сценариях 1 и 2** за счет в основном соли кухонной и из хлебобулочных изделий БЖ получали 118% и 90% РНП йода соответственно, что обеспечивало им адекватный йодный статус. А вот при **сценарии 3**, в случае снижения потребления соли на 30%, БЖ получали только 62% РНП для йода, что является недостаточным [6].

Результаты моделирования показывают, что за счет использования йодированной соли на уровне домашних хозяйств и в пекарнях покрывается 136% СРП для йода у взрослых и 82% у БЖ, тогда как другие обработанные продукты обеспечивают значительно меньшую долю поступления йода. Очевидно, что именно за счет этой соли в значительной степени поддерживается адекватный йодный статус населения [6]. В Армении хлебобулочные изделия являются основным продуктом питания с высоким потреблением на душу населения (295 г/день), что типично для стран Восточно-Средиземноморского региона и в меньшей мере — Восточной Европы.

При этом Армения также сталкивается с чрезмерным потреблением натрия (соли), что делает чрезвычайно актуальной стратегию сокращения использования соли для профилактики многих неинфекционных заболеваний. Использованная модель указывает на ежесуточное потребление 10,6 г соли с основными солесодержащими продуктами и кухонной солью. Исследование STEPS, проведенное в Армении в 2016 г. [5], показало, что на основании экскреции натрия, измеренной в 24-часовых пробах мочи, среднее потребление соли у взрослых составляло 9,8 г/день (11 г для мужчин и 8,4 г для женщин). В другом исследовании содержание натрия измерялось в разовых образцах мочи у взрослых женщин, и, исходя из соотношения натрия/креатинина в моче, среднее потребление натрия составляло 5,5 г/день, что эквивалентно потреблению 13,9 г соли [7]. Хотя актуальность и необходимость снижения потребления натрия (соли) в Армении не вызывают сомнений, эта программа требует тщательного контроля из-за угрозы развития дефицита йода у БЖ, что обуславливает необходимость мониторинга йодного статуса у населения, чему посвящен следующий раздел этой статьи.

Совершенствование системы мониторинга йодного статуса населения

Одной из сложных и нерешенных проблем профилактики дефицита йода является отсутствие относительно простых и недорогих методов мониторинга йодного статуса населения. Золотым стандартом в этом плане можно считать национальные или субнациональные (в странах с большой территорией или населением) обследования, включающие определение экскреции йода с мочой у представительной и достаточно рандомизированной целевой группы. Такое обследование было выполнено в Армении в 2016 г. Проблема в том, что эти обследования требуют немалых организационных усилий и существенных затрат. Хотя ВОЗ рекомендует проводить такие обследования раз в 3–5 лет, на практике эта рекомендация для многих стран практически невыполнима и требует финансирования из внешних источников (международные или благотворительные организации). В Армении, в частности, оба обследования (в 2005 и 2016 г.) были осуществлены за счет средств «доноров».

Среди рекомендованных ВОЗ индикаторов, используемых для мониторинга йодного статуса, наиболее противоречивым и, стало быть, недостаточно используемым на практике является оценка частоты транзиторного повышения неонатального тиреотропного гормона (ТТГ), определяемого в рамках программ скрининга врожденного гипотиреоза. Наличие чувствительных тестов для анализа уровней ТТГ в крови <5 мМЕ/л позволяет выявлять небольшие повышения ТТГ, называемые транзиторной гипертиреотропинемией (ТГ). Помимо редких случаев воздействия гойтрогенов, дефицит йода является основным фактором, повышающим частоту ТГ. Поэтому частота повышенного уровня ТТГ у новорожденных является ценным показателем йодного статуса в данной популяции. Считается, что при адекватном йодном статусе частота уровней ТТГ в крови более 5 мМЕ/л не должна превышать 3% [8]. Важным достоинством этого подхода являются низкие затраты – фактически только на статистический анализ баз данных. Но есть и существенные недостатки.

Во-первых, этот метод можно использовать только в тех странах, где проводится скрининг врожденного гипотиреоза. На практике это страны только с высоким и средним уровнем доходов населения. Во-вторых, в целом ряде исследований было показано, что при оптимальных показателях экскреции йода частота уровней ТТГ в крови более 5 мМЕ/л может заметно превышать 3%. Например, в Тюменской области России в 1994–1995 гг. уровень ТТГ более 5 мМЕ/л был выявлен у 43–45% новорожденных, что было обусловлено выраженным йодным дефицитом. По мере внедрения региональной программы йодной профилактики частота ТГ постепенно снижалась, достигнув в 2013 г. уровня в 5%. В то же время мКЙМ у БЖ возросла с 93 мкг/л в 1999 г. до 124 мкг/л в 2009 г. [9]. В этом примере повышенную частоту ТТГ можно хотя бы отчасти объяснить неадекватной йодной обеспеченностью (мКЙМ меньше 150 мкг/л). Но по данным другого исследования, проведенного в Грузии, частота повышения ТТГ >5 мМЕ/л в целом по стране в 2013–2015 г. превышала 3%, а в некоторых регионах — 5%. При этом в Грузии дефицит йода был преодолен еще в начале двухтысячных годов, а мКЙМ составляла 242 и 226 мкг/л соответственно у школьников и БЖ [10].

Известны факторы, повышающие концентрацию ТТГ в крови у новорожденных:

1. недоношенность (масса тела при рождении <2500 г и/или беременность <37 недель);
2. взятие крови на анализ ТТГ вне рекомендованного окна скрининга (2–5-е сутки после родов);
3. использование антисептиков на основе йода (в Армении в родовспомогательной практике они не применяются).

В исследовании, проведенном в Армении в 2017 г., при обработке базы данных неонатального скрининга были использованы фильтры, позволяющие удалять записи, потенциально влияющие на уровень ТТГ, для чего была создана достаточно простая программа на основе Excel. Исходно имелось 205 210 записей уровней ТТГ у новорожденных, датированных с 2012 по 2016 гг.

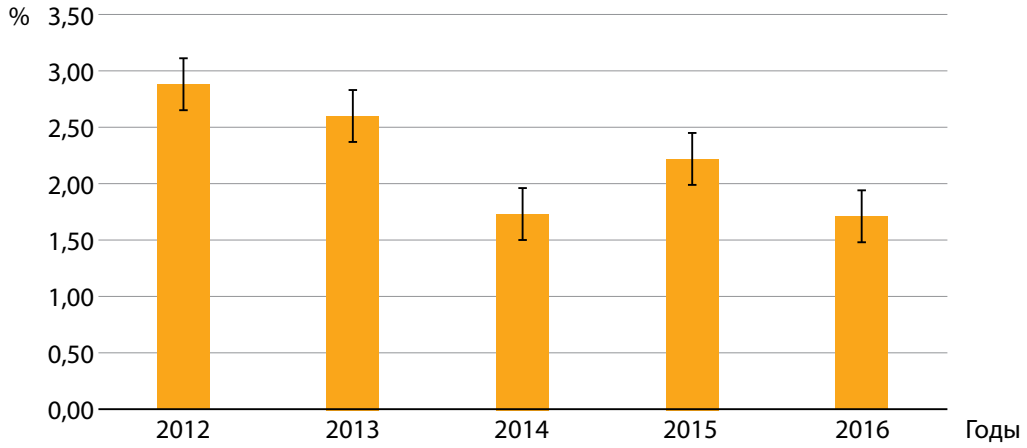


Рисунок 3. Частота повышения уровня тиреотропного гормона более 5 мМЕ/л у новорожденных в Армении с 2012 по 2016 гг. при расчете адаптированной базы данных [8].

Из них были удалены: 133 записи, в которых уровень ТТГ превышал 15 мМЕ/л для исключения возможных случаев врожденного гипотиреоза; 42 742 записи детей с массой тела при рождении <2500 г и/или беременностью <37 недель; 50 171 случай, когда образцы крови были взяты вне рекомендованного интервала от 2 до 5 дней от даты рождения. Всего для расчетов было использовано 127 277 записей, т.е. 62% от исходного количества [8].

При использовании адаптированной базы данных частота повышения ТТГ более 5 мМЕ/л в обследованные годы не превышала 3% ни по стране в целом (рис. 3), ни по отдельным ее регионам. Однако если частота повышения ТТГ более 5 мМЕ/л в 2012 г. была 2,86%, то при включении в анализ данных детей, у которых кровь была взята ранее 2-го или позднее 5-го дня жизни, частота возрастала до 3,23%, а при включении данных потенциально недоношенных — до 3,44% [8], что могло быть неправильно расценено как наличие йодного дефицита.

Тестирование нового подхода к анализу баз данных ТТГ у новорожденных в 2020 г. продолжается в ряде регионов России и стран восточной Европы.

Полезный опыт Армении

Армения была одной из первых постсоветских стран, после относительно короткого перерыва восстановивших производство йодированной соли еще в начале 2000-х гг. При этом поначалу основным драйвером усилий был Аванский солекомбинат и его директор — Арег Гукасян, который добровольно начал йодирование практически всей пищевой соли. В 2004 г. эти усилия получили обязательный статус, опять же, по инициативе производителя соли, который хотел оградить себя от недобросовестной конкуренции импортеров дешевой нейодированной соли.

Недавнее национальное исследование показало высокую устойчивость программы йодной профилактики в Армении – мКЙМ у школьников и БЖ находился в оптимальном диапазоне, а охват домохозяйств качественной йодированной солью составлял 95%. Помимо йодированной соли, используемой в домохозяйствах, более 50% йода приходилось на готовые пищевые продукты, приобретаемые в розничной торговой сети, в первую очередь хлебобулочные изделия.

Существенным достоинством программы йодной профилактики в Армении является то, что она обеспечивает адекватный йодный статус не только общему населению, но и БЖ. Известно, что многие считающиеся успешными программы йодирования соли в странах Европы не обеспечивают потребности БЖ в йоде [11]. Из числа обследованных в Армении 37% БЖ принимали йодные добавки. Однако никакой необходимости в этом не было, т.к. мКЙМ у женщин, не принимавших добавки йода (222 мкг/л), уже была в оптимальных пределах. Стоит отметить, что мКЙМ у женщин, принимавших йодные добавки, составила 237 мкг/л, что хотя бы не выходило за верхний порог оптимального диапазона (150–250 мкг/л). В этом смысле расходы на приобретение йодных добавок для БЖ в Армении являются по меньшей мере бессмысленной тратой денег.

В процессе обсуждения результатов национального обследования (2016 г.) возник вопрос о необходимости корректировки действующего нормативного содержания йода в соли (40±15 мг/кг). Ранее по результатам предыдущего национального обследования (2005 г.) этот норматив уже был снижен с 50±10 мг/кг, т.к. мКЙМ у школьников превышала 300 мкг/л. Поскольку после снижения содержания йода в соли был достигнут оптимальный йодный статус населения, включая БЖ, было решено, что в дальнейшей корректировке содержания йода в соли нет необходимости.

Однако в будущем может возникнуть необходимость уже не в снижении, а в повышении содержания йода в соли. По результатам моделирования в настоящее время БЖ получают 90% СРП йода за счет в основном соли кухонной и в хлебобулочных изделиях. Однако при планируемом снижении использования соли на 30% потребление йода у БЖ может уменьшиться до 62% СРП. И тогда норматив содержания йода в соли нужно будет увеличить. Понятно, что снижение потребления соли — это сложный и достаточно длительный процесс. Вот почему так важен постоянный мониторинг йодного статуса населения.

Опыт Армении показывает, что анализ баз данных скрининга неонатального гипотиреоза позволяет эффективно и при минимальных затратах ежегодно оценивать йодный статус населения. И если частота уровня ТТГ в крови >5 мМЕ/л превысит 3%, то органы здравоохранения должны расценить это как тревожный сигнал и провести более детальное обследование с определением йода в моче у репрезентативной группы населения, чтобы выяснить причину нарушения йодного статуса и принять должные меры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. van der Haar F, Gerasimov G, Tyler VQ, Timmer A. Universal salt iodization in the Central and Eastern Europe, Commonwealth of Independent States (CEE/CIS) Region during the decade 2000–09: experiences, achievements, and lessons learned. *Food Nutr Bull.* 2011;32(4 Suppl):S175–294. doi: 10.1177/15648265110324S401.
2. Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, Laurberg P. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr.* 2008;99(4):813–818. doi: 10.1017/S0007114507842292.
3. Institute of Medicine; Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes; Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary reference intakes. Applications in dietary planning*. Washington DC: National Academies Press; 2003. 255 p.
4. Hutchings N, Aghajanova E, Baghdasaryan SA, et al. Stratified cross-sectional clusters model survey of iodine nutrition in Armenia after a decade of universal salt iodization. *Endocr Pract.* 2019;25(10):987–993. doi: 10.4158/EP-2018-0634.
5. who.int [Internet]. Armenia STEPS Survey, 2016-2017. Fact Sheet [cited 2020 Apr 14]. Available at: https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Armenia_2016_STEPS_FS.pdf.
6. Aslanyan H, Bazarchyan A, Gerasimov G. Iodized salt in processed food in Armenia. *IDD Newsletter*. 2020;48(2):13–14.
7. Hutchings N, Aghajanova E, Baghdasaryan S, et al. Constituent analysis of iodine intake in Armenia. *Public Health Nutr*. 2018;21(16):2982–2988. doi: 10.1017/S1368980018002197.
8. Hutchings N, Tovmasyan I, Hovsepyan M, et al. Neonatal thyrotropin (TSH) screening as a tool for monitoring iodine nutrition in Armenia. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(6):905–909. doi: 10.1038/s41430-018-0298-4.
9. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Ковальжина Л.С. Неонатальная гипертиреотропинемия – индикатор оценки тяжести йодного дефицита в популяции? *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2015. — Т.11. — №3. — С. 47–53. [Suplotova LA, Makarova OB, Koval'zhina LS. Neonatal gipertireotropinemiya - an indicator of the severity of iodine deficiency in the population? *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(3):47–53. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2015347-53.
10. Barnabishvilli N., Герасимов Г.А., Azikuri T. Результаты скрининга неонатального ТТГ не совпадают с показателями оптимального йодного статуса у беременных женщин в Республике Грузия // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2018. — Т.14. — №2. — С. 81–85. [Barnabishvilli N, Gerasimov GA, Azikuri T. The results of neonatal TSH screening do not agree with indicators of the optimal iodine status of pregnant women in the Republic of Georgia. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018;14(2):81–85. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket9777.
11. Zimmermann MB, Gizak M, Abbott K, et al. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(9):672–674. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00263-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Герасимов Григорий Анатольевич, д.м.н., профессор, региональный координатор Глобальной сети по йоду по странам Восточной Европы и Центральной Азии [**Gregory A. Gerasimov**, MD, PhD, Professor];
e-mail: gerasimovg@inbox.ru; eLibrary Author ID: 296623; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6299-7219

Хачингс Николас [Nicholas Hutchings, MD MS, School of Medicine of the University of California Irvine];
e-mail: nicholas.hutchings@uci.edu; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9964-142X
Асланян Грайр, к.м.н., Национальный институт здравоохранения, Ереван, Армения [Hrayr Aslanyan, MD, PhD];
e-mail: hrair_aslanian@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4615-844X
Товмасян Ирина [Irina Tovmasyan, MD]; e-mail: tovmasyanirina@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ

Герасимов Г.А., Хачингс Н., Асланян Г., Товмасян И. Опыт Армении в достижении адекватного йодного статуса населения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2020. — Т. 16. — №2. — С. 25–30. doi: https://doi.org/10.14341/ket12525
Получена: 10.07.2020. Одобрена: 17.07.2020. Опубликована online: 01.10.2020.

TO CITE THIS ARTICLE

Gerasimov GA, Hutchings N, Aslanyan H, Tovmasyan I. Armenia's experience in achieving an adequate iodine status of the population. *Clinical and experimental thyroidology.* 2020;16(2):25-30. doi: https://doi.org/10.14341/ket12525
Received: 10.07.2020. Accepted: 17.07.2020. Published online: 01.10.2020

ТИРЕОТРОПИНОМА — ОПЫТ 20-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

© Д.В. Реброва[1]*, И.В. Слепцов[1], А.А. Успенская[1], Р.А. Черников[1], В.Ф. Русаков[1], Л.М. Краснов[1], Е.А. Федоров[1], И.В. Саблин[1], М.С. Ишейская[1], И.В. Оловянишникова[2], Ю.Н. Федотов[1], А.Н. Бубнов[1]

[1]Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия
[2]Тольяттинская городская клиническая больница №1, Тольятти, Россия

Тиреотропинома — редкая опухоль гипофиза, являющаяся причиной развития синдрома тиреотоксикоза вследствие гиперпродукции тиреотропного гормона (ТТГ). В отечественной литературе за последние 10 лет описан один случай тиреотропиномы у ребенка, четыре случая ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза у женщин и только один — у мужчины. В статье представлен уникальный клинический случай 20-летней истории наблюдения больного с тиреотропиномой. Редкость данного заболевания привела к тому, что для постановки правильного диагноза потребовалось более 10 лет, даже после обнаружения сочетания аденомы гипофиза и тиреотоксикоза диагноз тиреотропиномы был установлен только через 6 лет. Категорический отказ пациента от нейрохирургической операции, непереносимость терапии аналогами соматостатина, низкий комплаенс привели к длительной персистенции тиреотоксикоза. Отсутствие зрительных дефектов, гипопитуитаризма, головных болей подтверждает данные о медленном росте ТТГ-секретирующих аденом гипофиза, даже при крупных размерах последних. Длительное влияние повышенного уровня ТТГ привело к развитию диффузного зоба с компрессией органов шеи, необходимости выполнения оперативного лечения щитовидной железы. После тиреоидэктомии у пациента с ранее диагностированным сахарным диабетом 2 типа отмечается стойкая нормогликемия, что должно привлечь внимание эндокринологов к поиску причин вторичной гипергликемии. Длительная персистенция тиреотоксикоза привела к развитию сердечной патологии в виде кардиомиопатии и фибрилляции предсердий, сохранившейся и после полного удаления щитовидной железы. Данный факт является главным аргументом в пользу своевременного радикального лечения пациентов с тиреотропиномами для устранения тиреотоксикоза и достижения стойкого эутиреоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; тиреотоксикоз; ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза; аденома гипофиза; тиреотропинома; синдром неконтролируемой секреции ТТГ.

TSH SECRETING PITUITARY TUMOR — AN EXPERIENCE OF 20 YEARS FOLLOW-UP

© Dina V. Rebrova[1]*, Ilya V. Sleptsov[1], Anna A. Uspenskaya[1], Roman A. Chernikov[1], Vladimir F. Rusakov[1], Leonid M. Krasnov[1], Elisey A. Fedorov[1], Ilya V. Sablin[1], Maria S. Isheyskaya[1], Irina V. Olovyanishnikova[2], Jury N. Fedotov[1], Aleksandr N. Bubnov[1]

[1]Clinic of High Medical Technologies n.a. N.I. Pirogov, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
[2]Tolyatti City Clinical Hospital №1, Tolyatti, Russia

Thyrotropinoma is a rare pituitary tumor that causes the development of thyrotoxicosis syndrome as a result of hyperproduction of thyroid stimulating hormone (TSH). In the Russian literature over the past 10 years, one case of thyrotropinoma in a child, four cases of TSH-producing pituitary adenoma in women and only one in a man have been described. The article presents a unique clinical case of a 20-years history of observation of a patient with TSH-oma. The rarity of this disease led to the fact that it took more than 10 years to make a correct diagnosis. The first operation of thyroid gland was performed before the diagnosis of pituitary adenoma and inappropriate TSH secretion syndrome. That right hemithyroidectomy was supposed to cure a toxic adenoma of thyroid gland. The diagnosis of thyrotropin-secreting piruitary tumor was established only after 6 years even after finding a combination of pituitary adenoma and thyrotoxicosis. After that, the patient steadfastly refuses neurosurgical treatment, despite the presence of macroadenoma with intrasellar growth. The therapy with somatostatin analogs led to patient's intolerance with gastrointestinal side effects and hospitalization for acute pancreatitis. The absence of the therapy due to low compliance led to long-term persistence of thyrotoxicosis. The absence of signs and symptoms of expanding tumor mass (visual field defects, loss of vision, headache, partial or total hypopituitarism) demonstrates the slow growth of this kind of pituitary tumor. The long-term effect of elevated TSH levels led to diffuse goiter with compression of the neck organs, and the need of the surgical treatment of the thyroid. Stable euthyroidism after the operation led to stable normoglycemia in the patient with previously diagnosed diabetes mellitus type 2. This fact should keep an attention of physicians and endocrinologists to screen for the secondary reasons of hyperglycemia in a patient with diabetes mellitus manifestation. Long-term history of thyrotoxicosis led to the deleterious effects of thyroid hormone excess on the heart (atrial fibrillation, cardiomyopathy, cardiac failure). Those effects are still observed even after thyroidectomy and medical euthyroidism achievement. This fact demonstrates the importance of early diagnosis and treatment of TSH-omas.

KEYWORDS: case report; TSH-secreting pituitary adenoma; pituitary adenoma; TSH; inappropriate TSH secretion syndrome.

© Endocrinology Research Centre, 2020
Received: 15.05.2020. Accepted: 13.08.2020.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тиреотропинома — редкая опухоль, являющаяся причиной развития синдрома тиреотоксикоза вследствие избыточной продукции тиреотропного гормона (ТТГ). ТТГ-секретирующие опухоли гипофиза (ТТГ-омы) представляют 0,5–1% всех опухолей гипофиза, их распространенность составляет 1–2,8 случая на миллион жителей [1, 2]. Большинство тиреотропином являются доброкачественными (аденомы), в литературе описаны лишь единичные случаи ТТГ-продуцирующих карцином [3].

Впервые ТТГ-ома была описана в 1960 г. J.W. Jailer и D.A. Holub, которые предположили, что синдром тиреотоксикоза может быть связан с наличием опухоли гипофиза [4]. Всего с 1960 г. описано более 350 случаев заболевания [5]. В отечественной литературе за последние 10 лет описан один случай тиреотропиномы у ребенка [6], четыре случая ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза у женщин [7–9] и только один — у мужчины [10].

Мы представляем уникальный случай 20-летней истории наблюдения пациента с тиреотропиномой с целью расширения знаний эндокринологов о данном редком заболевании, обращения внимания на особенности течения, диагностики и дифференциальной диагностики центрального тиреотоксикоза, вторичных причин сахарного диабета.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Б., 65 лет, поступил в отделение эндокринной хирургии клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета 12.04.2016 с **жалобами** на ощущение сдавления в области шеи, затруднение дыхания в положении лежа на спине, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость, повышенную утомляемость, постоянные перебои в работе сердца.

Из **анамнеза** известно, что в 1995 г. впервые появились пароксизмы фибрилляции предсердий. В 1999 г. выявлен узел правой доли щитовидной железы 7×6 мм. В 2000 г. по месту жительства выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия по поводу узлового токсического зоба (со слов пациента, заключение гистологии — «узел в щитовидной железе с признаками повышенной функциональной активности», данные не представлены). Через 3 мес после операции в связи с повышением уровня ТТГ до 68 мкМЕ/мл назначена заместительная гормональная терапия тироксином в дозе 50 мкг в сутки, которая была увеличена в связи с отсутствием нормализации уровня ТТГ до 75 мкг в сутки. На фоне приема тироксина в дозе 75 мкг в сутки появились клинические признаки тиреотоксикоза. При лабораторном обследовании установлено повышение уровня свободного тироксина (св. Т4) до 28 пмоль/л (9–22) при ТТГ 15 мкМЕ/мл (0,4–4,0). Доза заместительной гормональной терапии снижена до 50 мкг в сутки. При рентгенологическом исследовании черепа выявлено увеличение турецкого седла, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — макроаденома гипофиза. Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина и адренокортикотропного гормона находились в пределах нормальных значений. Макроаденома расценена как гормонально-неактивная. Учитывая размеры опухоли гипофиза, рекомендована нейрохирургическая операция, от которой пациент категорически отказался. Назначена терапия агонистами дофаминовых рецепторов (бромокриптин, далее заменен на каберголин), при приеме которых отмечались выраженная тошнота, сильная головная боль, даже на фоне приема небольших доз, в связи с чем препараты были отменены. В течение двух лет наблюдался в поликлинике по месту жительства, принимал заместительную терапию тироксином в дозе 50 мкг в сутки.

В 2002 г. госпитализирован в связи с пароксизмом фибрилляции предсердий, выявлены клинические признаки тиреотоксикоза, отменен тироксин. При дальнейшем контроле с 2002 по 2006 гг. без заместительной гормональной терапии уровень ТТГ находился в пределах 10,6–16,3 мкМЕ/мл на фоне повышенных уровней св. Т4 и свободного трийодтиронина (св. Т3).

В 2006 г. при госпитализации по месту жительства по поводу пароксизма фибрилляции предсердий выявлен тиреотоксикоз, назначена тиреостатическая терапия, по данным МРТ отмечался рост макроаденомы гипофиза. Впервые установлен диагноз тиреотропиномы. В связи с отказом пациента от нейрохирургического лечения рекомендовано оперативное лечение щитовидной железы или терапия радиоактивным йодом после достижения медикаментозного эутиреоза. Пациент от предложенных методов лечения отказался. При дальнейшем наблюдении периодически проводилась тиреостатическая терапия тирозолом в дозе 20 мг в сутки, на фоне приема которого отмечалось быстрое улучшение общего самочувствия, снижение потливости, субъективное уменьшение ощущений перебоев в работе сердца. При достижении нормальных уровней св. Т4 и св. Т3 доза тирозола постепенно снижалась до 10 мг в сутки, на фоне чего пациент чувствовал себя хорошо, однако уровни периферических тиреоидных гормонов постепенно повышались, что требовало увеличения дозировки тиреостатической терапии. При приеме тирозола в дозе 15–20 мг в сутки с достижением стойкой нормализации уровней св. Т3 и св. Т4 отмечался рост уровня ТТГ, в связи с чем пациенту вновь рекомендовалось оперативное лечение в нейрохирургическом отделении. Больной продолжал отказываться от аденомэктомии. Учитывая возможное влияние повышенного уровня ТТГ на рост тиреотропиномы, а также субъективное ощущение слабости и вялости на фоне длительного приема тирозола, тиреостатическую терапию самостоятельно отменял на 12–18 мес. В этот период отмечалось нарастание клинических симптомов, прием тирозола возобновлялся в дозе 20 мг в сутки. В дальнейшем отмена и возобновление тиреостатической терапии повторялись в схожем режиме.

С 2009 г. установлена постоянная форма мерцательной аритмии.

В 2010 г. консультирован нейрохирургом в Женеве (Швейцария), рекомендовано оперативное лечение, от которого пациент отказался. Назначена терапия аналогами соматостатина (сандостатин ЛАР 1 раз в месяц). На фоне введения препарата в течение 3 месяцев отмечал нарастание общей слабости, тошноту, снижение аппетита, уменьшение массы тела

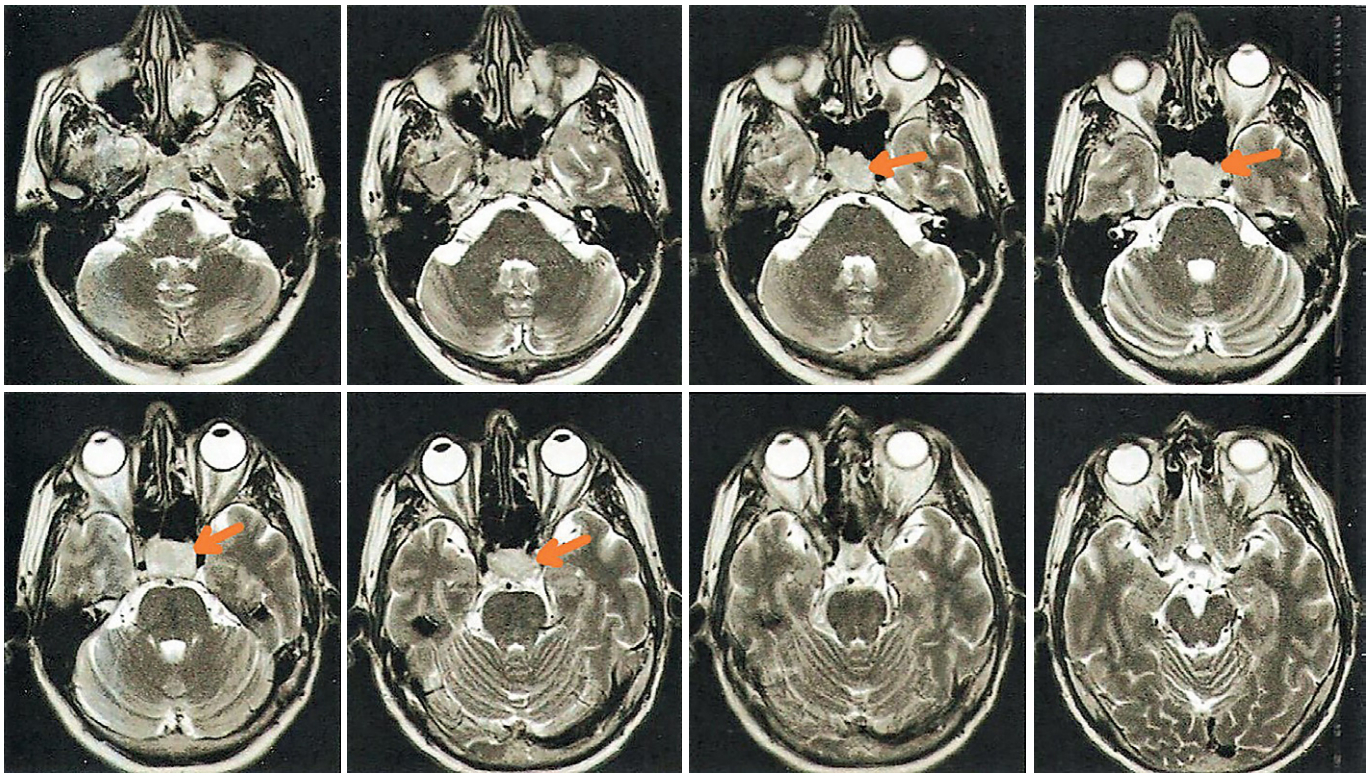


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области, 2010 г. Стрелкой отмечена аденома гипофиза.

на 12–15 кг. Был госпитализирован по месту жительства с клинической картиной острого панкреатита, сандостатин ЛАР был отменен. В связи с развитием тиреотоксикоза, увеличением в объеме левой доли щитовидной железы, отказом пациента от оперативного лечения гипофиза в октябре 2010 г. рекомендована резекция оставшейся доли щитовидной железы, от которой пациент категорически отказался. Данные МРТ от 2010 г. представлены на рисунке 1. Также выполнена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях — данных за компрессионные переломы не получено, выявлены рентгенологические признаки остеохондроза.

С 2010 по 2016 гг. тиреостатической терапии не получал, к врачу не обращался.

Настоящее ухудшение с декабря 2015 г., когда стал отмечать нарастание одышки, общей слабости, тремор рук и всего тела, ощущение внутренней дрожи, перебоев в работе сердца, прогрессивное снижение веса. От предложенного нейрохирургического лечения пациент продолжал отказываться. Направлен в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ с целью тиреоидэктомии. Для подготовки к операции назначена тиреостатическая терапия тирозолом 30 мг в сутки с постепенным снижением до 20 мг в сутки, на фоне приема которой отмечалось клиническое улучшение общего самочувствия пациента, в течение 6 нед достигнута нормализация уровней св. Т4 и св. Т3.

Лабораторные данные от 07.04.2016: антитела к рецепторам ТТГ 1,17 Е/л (0–2), соматотропный гормон (СТГ) 0,5 нг/мл (0–6), инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) 199,4 нг/мл (124–310), ФСГ 5,2 мМЕ/мл (0,95–12,00), ЛГ 6,2 мМЕ/мл (1,5–9,3), тестостерон 9,33 нг/мл (8,6–23,4), ТТГ 24,2 мкМЕ/мл (0,4–4,0), кальцитонин менее 1 нг/мл (0–2), кортизол 6 мкг/дл (3,7–19,4).

Сцинтиграфия щитовидной железы (от 12.02.2016): Расположение загрудинное. Рубцовая ткань правой доли 16,6×11,6 мм — накопление радиофармпрепарата (РФП) низкое. Левая доля 78,8×49,8 мм — резко увеличена в размере, включение РФП повышено, распределение неравномерно. От верхнего полюса по внутреннему краю левой доли видна добавочная доля 32,2×18,3 мм (рис. 2).

МРТ головного мозга (от 04.03.2016): макроаденома гипофиза с интраселлярным ростом без динамики от 2010 г.

Осмотрен офтальмологом: OU гипертоно-ангиосклеротическая ангиопатия сетчатки. Гиперметропический астигматизм. Поля зрения в пределах нормальных значений.

Осмотрен неврологом, нейрохирургом: противопоказаний для оперативного лечения щитовидной железы нет.

Сахарный диабет 2 типа выявлен в 2007 г. Изначально на диетотерапии, с 2010 г. получал метформин 850 мг 2 раза в день, с 2016 г. переведен на терапию алоглиптином 25 мг в сутки. При самоконтроле амбулаторно по глюкометру гликемия натощак 4–6 ммоль/л, через 2 ч после еды 7,9–10,5 ммоль/л. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) от 07.04.2016 — 6,5%.

Со слов, снижение высоты роста за жизнь на 1–2 см. Переломов в анамнезе не было. Боли в области спины отрицал. Денситометрия не выполнялась.

На момент поступления в отделение эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ принимал тирозол 10 мг 2 раза в день, дилтиазем 180 мг утром, пропранолол 40 мг утром, алоглиптин 25 мг утром. Принимал ривароксабан 20 мг в сутки, за 1 нед до госпитализации был переведен на непрямые антикоагулянты.

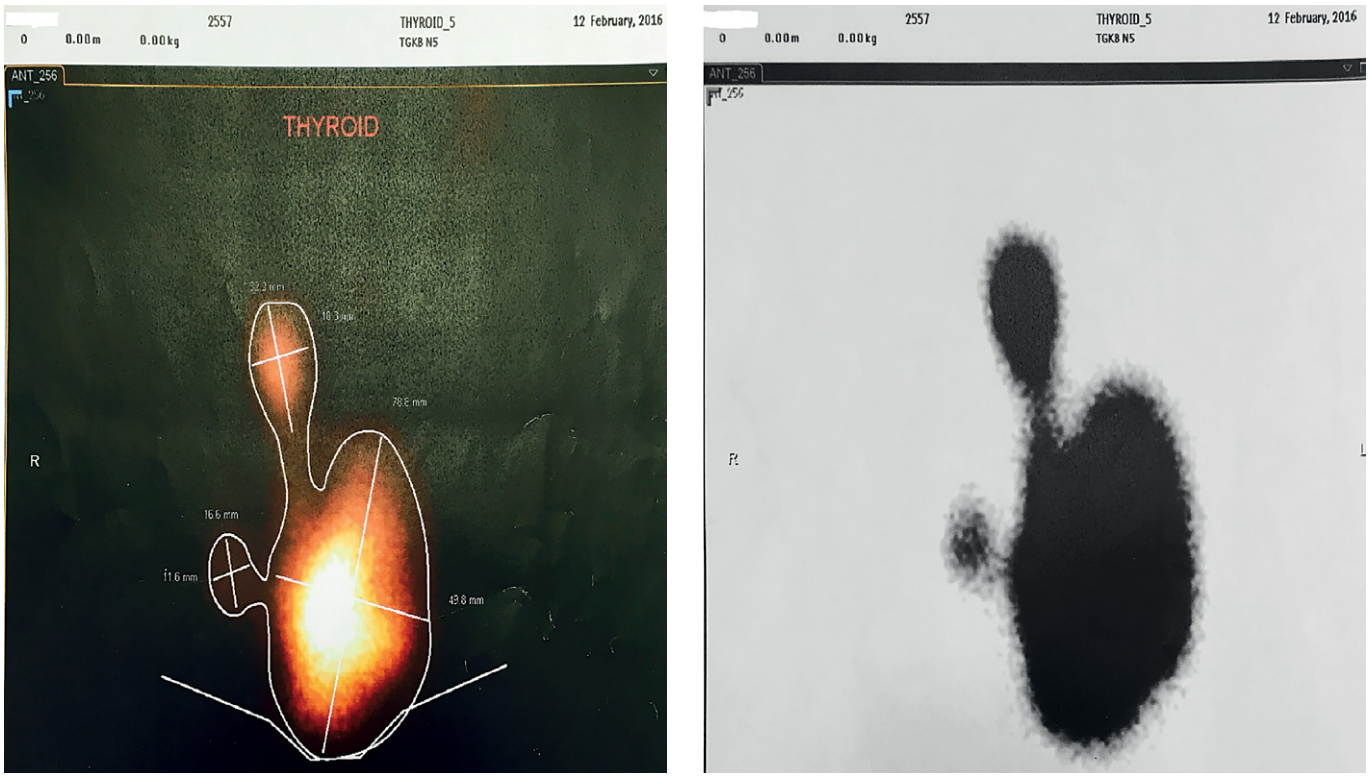


Рисунок 2. Сцинтиграфия щитовидной железы, 2016 г.

Объективно: рост 180 см, вес 70 кг, индекс массы тела 21,6 кг/м^2. Состояние удовлетворительное. Температура 36,7 °С. Кожные покровы чистые, естественной окраски, обычной влажности. Видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Щитовидная железа уплотнена, увеличена за счет левой доли, правая доля не пальпируется. Регионарные и периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца приглушены, аритмичные, акцент II тона над аортой, систолический шум во всех точках аускультации. Артериальное давление 130/70 мм рт. ст., пульс 84 в 1 мин, аритмичный. Число дыханий 18 в 1 мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме. Отеков нет. Клинических признаков нарушения функции щитовидной железы, гипопитуитаризма на момент осмотра не было.

Данные обследования

В клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови, коагулограмме, общем анализе мочи – без значимых патологических изменений. HbA_{1c} 6,5%; ТТГ 20,7 мкМЕ/мл (0,35–4,94), св. Т4 17,9 пмоль/л (9–19), св. Т3 5,6 пмоль/л (2,6–5,7); калий 3,54 ммоль/л (3,5–5,3), натрий 136,7 ммоль/л (135–148), хлориды 101 ммоль/л (97–110), кальций ионизированный 1,15 ммоль/л (1,13–1,31).

По электрокардиографии (ЭКГ) — нормосистолическая фибрилляция предсердий, 80 в 1 мин, электрическая ось сердца не отклонена. По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру все время фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений 41–83–152 в 1 мин, максимальный интервал R-R 2422 мс; ишемических изменений сегмента ST нет. По эхокардиографии левое предсердие 45×56 мм, отношение конечного диастолического размера к конечному систолическому размеру левого желудочка 53/38 мм, фракция выброса 55%, митральная недостаточность 2 степени, четких зон гипокинезии не выявлено.

МРТ хиазмально-селлярной области с контрастным усилением (рис. 3): гипофиз в турецком седле, железа увеличена в размерах до 1,9×2,0×1,7 см (поперечный,

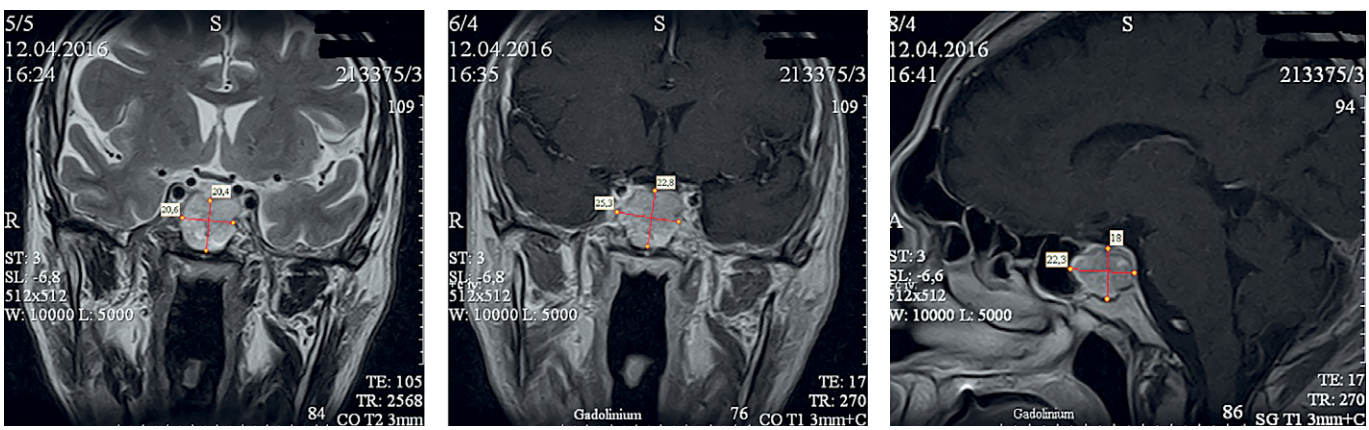


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области, 2016 г. Выделена аденома гипофиза.

передне-задний и вертикальный размеры соответственно) за счет образования с интраселлярным ростом. Воронка смещена вправо. Диафрагма имеет четкий контур. На постконтрастных изображениях отмечается достаточно равномерное накопление контраста данным образованием. Заключение: МРТ-признаки образования хиазмально-селлярной области (макроаденома гипофиза с интраселлярным ростом).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: расположение железы частично загрудинное. Контуры четкие. Перешеек не лоцируется. Рубцовая ткань в ложе правой доли 10×11×17 мм (объем 0,9 мл). Левая доля 46×44×79 мм (объем 76,6 мл). Структура ткани неоднородная, с выраженными диффузными изменениями. Эхогенность ткани сниженная. Узлы не лоцируются. Лимфатические узлы не увеличены, нормальной эхоструктуры. Заключение: увеличение объема щитовидной железы, диффузные изменения структуры щитовидной железы, состояние после резекции правой доли щитовидной железы. Нижний полюс левой доли уходит за грудину.

Заключение УЗИ гортани: данных о нарушении функции гортани нет.

Пересмотр CD-дисков с записью компьютерной томографии (КТ) шеи от 29.03.2016 (рис. 4): Правая доля железы удалена. Левая доля увеличена в размерах до 4,7×4,8×8,5 см. Нижний полюс левой доли щитовидной железы опускается до уровня грудинно-ключичного сочленения. Вдоль нижней поверхности подъязычной кости, по средней линии, выявляется образование 1,6×1,5×3,0 см — долька щитовидной железы? Трахея на уровне щитовидной железы деформирована, смещена вправо на 1,5 см, просвет ее не сужен (до 1,8 см).

Заключение пересмотра CD-дисков с записью КТ органов грудной клетки от 29.03.2016: КТ-признаков свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких, увеличения лимфатических узлов средостения не выявлено.

Заключение КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: КТ-признаков патологических образований не выявлено.

Установлен диагноз:

Основной. ТТГ-секретирующая макроаденома гипофиза.

Осложнения. Центральный тиреотоксикоз, тяжелого течения, медикаментозный эутиреоз. Состояние после гемитиреоидэктомии справа от 2001 г. Диффузный зоб II степени с загрудинной локализацией, девиацией трахеи. Дисгормональная кардиомиопатия. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. Хроническая сердечная недостаточность IIA стадии, II функциональный класс (NYHA).

Сопутствующий. Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA_{1c} менее 6,5%. Цереброваскулярная болезнь. Атеросклероз брахиоцефальных артерий без гемодинамически значимого стенозирования. Хроническое нарушение мозгового кровообращения II степени. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз. Дегенеративно-кальцинированный митральный, аортальный пороки сердца, гемодинамически

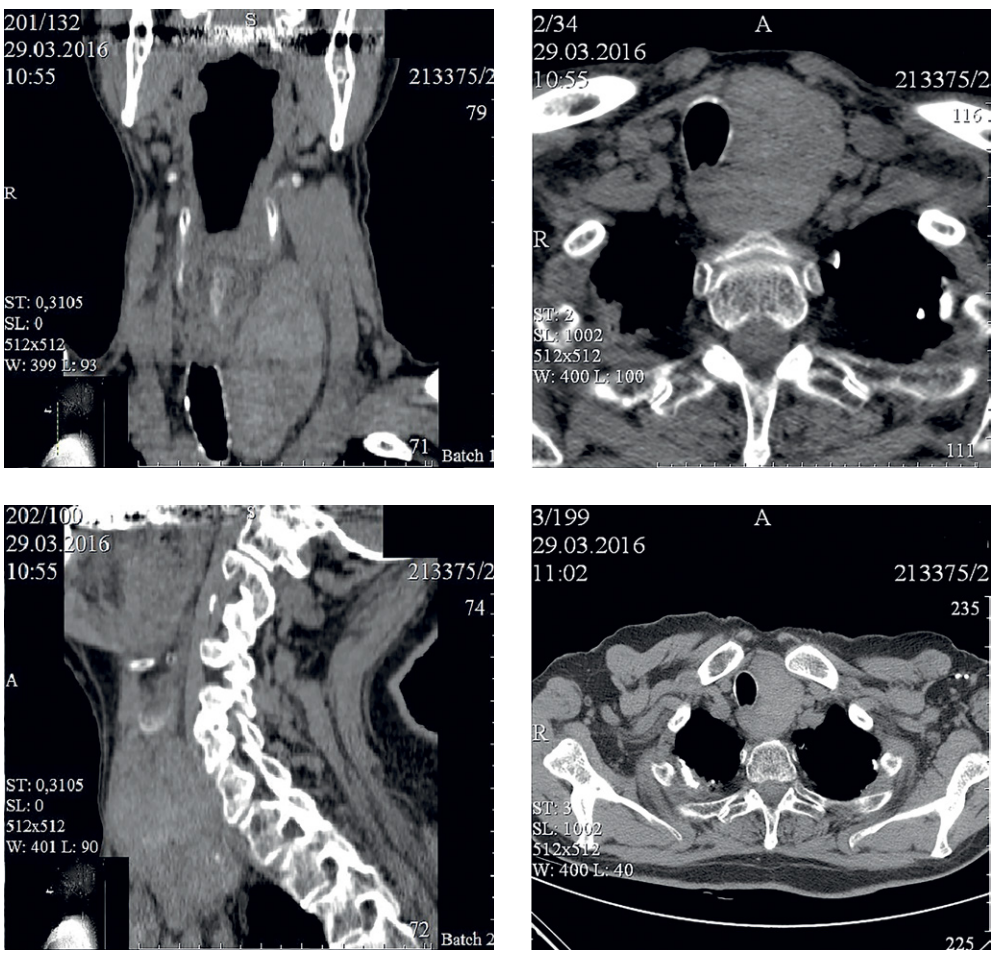


Рисунок 4. Компьютерная томография органов шеи, 2016 г.

незначимые. Гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, преимущественно шейного отдела.

Лечение

Учитывая клинические симптомы сдавления трахеи в положении лежа на спине, загрудинное распространение диффузного зоба, категорический отказ пациента от нейрохирургического лечения, тяжелое течение центрального тиреотоксикоза, принято решение об удалении оставшейся ткани щитовидной железы.

13 апреля 2016 г. в условиях комбинированной анестезии с искусственной вентиляцией легких выполнена операция — тиреоидэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. В контрольных анализах кальций ионизированный 1,14 ммоль/л (1,13–1,31), паратгормон 4,0 пмоль/л (1,3–9,3). По данным контрольного УЗИ гортани — голосовые связки подвижны, симметричны, смыкаются полностью. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

Гистологическое исследование: макроописание — доля щитовидной железы с добавочной долькой общим размером 8×5×3 см; ткань доли с множественными четко очерченными серыми узлами диаметром от 0,5 до 3,5 см. Заключение: Диффузный узловой токсический зоб.

При выписке рекомендован прием препаратов: левотироксин 125 мкг в сутки, дилтиазем 240 мг утром, периндоприл 2,5 мг утром, ривароксабан 20 мг утром. Сахароснижающая терапия отменена.

Дальнейшее наблюдение

Пациент находится на амбулаторном наблюдении по месту жительства. Самочувствие хорошее. Динамика уровней тиреоидных гормонов на фоне приема заместительной терапии представлена в таблице. Через 3 мес после тиреоидэктомии доза левотироксина была уменьшена до 112,5 мкг в сутки; в 2019 г. в связи с повышенным уровнем св. Т4 при нормальной концентрации св. Т3 — до 100 мкг в сутки, которую принимает по настоящее время.

На фоне полной отмены сахароснижающей терапии сохраняется нормогликемия. HbA_{1c} от 08.11.2018 — 5,4%.

От выполнения МРТ гипофиза с целью контроля роста аденомы пациент отказался, мотивировав тем, что на нейрохирургическое лечение не согласится даже при выявлении продолженного роста. При осмотре нейроофтальмолога 12.12.2018 поля зрения находятся в пределах нормальных значений, выпадения не регистрируются.

На настоящий момент больного беспокоят общая слабость, ощущения частых перебоев в работе сердца, одышка при физической нагрузке, снижение толерантности к физической нагрузке. Наблюдается кардиологом. В марте 2019 г. выполнена коронарография — данных за гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий получено не было.

Заключение осмотра кардиолога от 02.04.2020: Кардиомиопатия смешанного генеза. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Хроническая сердечная недостаточность IIA стадия, III функциональный класс (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца). Гипертоническая болезнь 2 стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Дислипидемия. По назначению кардиолога получает лекарственную терапию: метопролол 100 мг утром, валсартан+сакубитрил 50 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг утром, аторвастатин 20 мг вечером.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тиреотропиномы в основном продуцируют изолированно ТТГ, хотя возможно и наличие ко-секреции. Чаще всего встречается сочетание гиперсекреции ТТГ и пролактина или гормона роста [11]. В связи с данным фактом, а также с целью диагностики гипопитуитаризма, вызванного сдавлением клеток гипофиза растущей опухолью, Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендует определение уровней пролактина, СТГ и ИФР-1, исследование гормонов надпочечников и половых желез у пациентов с выявленной ТТГ-секретирующей аденомой [12]. В представленном клиническом случае наблюдалась изолированная секреция ТТГ, остальные гормоны гипофиза находились в пределах референсных значений в течение всего времени наблюдения.

Таблица. Динамика уровней тиреоидных гормонов после удаления щитовидной железы 13.04.2016 г.

Дата забора крови	Уровень тиреотропного гормона, мкМЕ/мл (0,4–4,0)	Уровень свободного трийодтиронина, пг/мл (1,7–3,7)	Уровень свободного тироксина, нг/дл (0,8–1,8)
14.05.2016	32,99	–	1,11
13.07.2016	29,75	2,55	1,35
16.09.2016	–	3,01	1,69
19.10.2016	–	3,06	1,33
15.12.2016	–	2,85	1,40
09.02.2017	–	2,57	1,22
28.05.2018	20,92	3,13	1,79
12.03.2019	29,95	3,22	1,95
30.03.2020	–	2,88	1,46

В большинстве случаев диагноз устанавливается в возрасте 50–60 лет с одинаковой частотой у мужчин и женщин [13, 14]. У пациента Б. диагноз был установлен в 55 лет. Семейные случаи тиреотропином описаны в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа [15, 16], а также при семейной изолированной аденоме гипофиза в сочетании с мутациями AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) [17, 18].

Диагностика тиреотропиномы основана на сочетании повышенных уровней св. Т4 и св. Т3 с неадекватно нормальным или повышенным уровнем ТТГ. Чаще всего данные лабораторные изменения сопровождаются обнаружением на МРТ опухоли гипофиза, а также отсутствием семейного анамнеза или отрицательным результатом генетического тестирования на синдром резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ) [12].

При выявлении подобных лабораторных данных прежде всего необходимо убедиться в отсутствии внешнего влияния на уровень тиреоидных гормонов, что может быть следствием приема некоторых лекарственных средств (амиодарон, гепарин, фуросемид), наличия антител к тиреоидным гормонам и ТТГ [12, 19].

При исключении методологических ошибок диагностируют синдром неконтролируемой секреции ТТГ (синдром неадекватной продукции ТТГ), включающий СРТГ и ТТГ-омы [18, 19]. Наиболее важной представляется дифференциальная диагностика данных заболеваний в связи с тем, что лабораторные изменения при них схожи, тогда как терапевтические подходы кардинально отличаются.

СРТГ отличается аутосомно-доминантным типом наследования, в связи с чем обязательно обследование родственников первой линии для выявления схожих лабораторных данных. Характерным для СРТГ является снижение чувствительности тканей-мишеней к гормонам щитовидной железы [20]. При этом большинство больных клинически находятся в эутиреоидном состоянии, что является одним из дифференциальных критериев, так как отличительной особенностью ТТГ-секретирующих аденом гипофиза является наличие клинической картины тиреотоксикоза [12].

При смешанных опухолях, продуцирующих ТТГ и СТГ, симптомы акромегалии могут маскировать проявления тиреотоксикоза [13]. У большинства больных с тиреотропиномой в литературе описано наличие узлового или многоузлового зоба, рецидивирующего после частичных резекций щитовидной железы [14], что проявилось и в представленном случае. Развитие функциональной автономии узлов не характерно [1]. Случаи выявления дифференцированного рака щитовидной железы у данных пациентов были единичными [13].

Для дифференциальной диагностики ТТГ-секретирующих аденом гипофиза и СРТГ возможно проведение стимуляционной пробы с синтетическим аналогом тиреотропин-рилизинг-гормона, на которую тиреотропиномы дают слабый ответ с незначительным повышением уровня ТТГ [12, 14]. Однако тиреолиберин не зарегистрирован в России, в связи с чем данный тест в настоящее время недоступен в клинической практике.

Характерным для ТТГ-секретирующих аденом является повышенная продукция α-субъединицы гликопротеидных гормонов (α-СГПГ) [18]. Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендует использование соотношения α-СГПГ/ТТГ в качестве диагностического критерия тиреотропиномы [12]. Однако было показано, что повышение уровня α-СГПГ выявляется не более чем у 70% больных с макроаденомами гипофиза, для микроаденом данные изменения не характерны [16]. Кроме того, в литературе описаны различные «нормы» для данного соотношения в зависимости от пола и возраста пациентов: от 0,3 у мужчин до 29,1 у женщин в постменопаузе [21]. В связи с этим Европейская тиреоидная ассоциация не рекомендует использовать соотношение α-СГПГ/ТТГ в качестве диагностического критерия тиреотропином [14].

Надежным методом дифференциальной диагностики заболеваний, относящихся к синдрому неадекватной продукции ТТГ, является генетическое исследование, направленное на выявление мутации в гене β-изоформы рецепторов к тиреоидным гормонам. Тем не менее данная мутация выявляется лишь в 75–80% случаев СРТГ, чаще при семейных формах [18, 14]. Пациенту Б. генетическое исследование не выполнялось.

Наиболее простым и распространенным методом выявления опухоли гипофиза является визуализация хиазмально-селлярной области с применением КТ и МРТ [22]. Однако необходимо помнить о возможности сочетания гормонально-неактивной аденомы гипофиза с СРТГ [14]. Кроме того, микроаденомы гипофиза могут не определяться при применении визуализирующих методов исследования.

В представленном случае отмечался клинически выраженный тиреотоксикоз, в анализах выявлялось повышение уровней ТТГ и периферических гормонов (св. Т4, св. Т3). Семейный анамнез пациента не был отягощен по заболеваниям гипофиза и щитовидной железы.

Трудности диагностики тиреотропиномы у пациента Б. даже после обнаружения опухоли гипофиза связаны с наличием гемитиреоидэктомии в анамнезе. Появившийся в 1990-х гг. тиреотоксикоз был расценен как результат гиперпродукции тиреоидных гормонов узлом щитовидной железы. Однако, учитывая малые размеры описываемого узла (менее 1 см), наличие токсической аденомы представляется маловероятным. При контроле лабораторных анализов после гемитиреоидэктомии повышенный уровень ТТГ связывался с наличием послеоперационного гипотиреоза, а последующее развитие тиреотоксикоза — с передозировкой заместительной терапии тироксином. Так как изменения уровня ТТГ связывались с последствиями оперативного лечения щитовидной железы, выявленная макроаденома гипофиза при отсутствии изменений других тропных гормонов была расценена как гормонально-неактивная. После отказа пациента от аденомэктомии проводилось лечение препаратами из группы агонистов дофаминовых рецепторов с целью уменьшения размеров опухоли гипофиза, однако данный вид терапии был отменен в связи с плохой переносимостью даже малых доз бромокриптина и каберголина.

В представленном случае обращает на себя внимание медленный рост аденомы гипофиза. При сравнении данных МРТ от 2010 и 2016 гг., представленных на рисунках 1 и 3, не было выявлено достоверных изменений размеров тиреотропиномы. Несмотря на интраселлярный

рост ТТГ-омы, при длительном наблюдении поля зрения пациента находятся в пределах нормальных значений. Характерным является и отсутствие симптомов гипопитуитаризма, вызванного сдавлением опухолью клеток гипофиза, продуцирующих другие тропные гормоны.

Терапия аналогами соматостатина может применяться как с лечебной целью, так и служить дополнительным критерием дифференциальной диагностики ТТГ-омы и СРТГ. У больных с тиреотропиномой отмечается положительный ответ на лечение аналогами соматостатина в виде клинического улучшения [12]. В представленном случае пациента Б. терапия аналогами соматостатина в течение 3 мес привела к уменьшению симптомов тиреотоксикоза, однако на этом фоне развились осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта с последующей госпитализацией по поводу острого панкреатита, в связи с чем препараты данной группы были отменены.

Основным видом терапии при ТТГ-секретирующей опухоли является хирургическое удаление аденомы гипофиза. По данным исследования Malchiodi E. и соавт., из 68 пациентов, перенесших транссфеноидальную аденомэктомию, в послеоперационном периоде у 75% наблюдалась нормальная функция щитовидной железы (из них у 58% больных отсутствовала опухоль по данным лучевых методов исследования), у 9% отмечалась недостаточность других гормонов гипофиза, у 3% — возник рецидив заболевания [23].

При подготовке пациента к оперативному лечению должен быть достигнут эутиреоз. Для достижения нормального уровня тиреоидных гормонов в крови назначаются тиреостатические препараты, однако длительное применение данных препаратов не рекомендовано в связи с возможным повышением уровня ТТГ и, соответственно, стимуляцией роста аденомы [18]. Пациент Б. отмечал улучшение общего самочувствия, снижение потливости, исчезновение тремора рук и ощущения «дрожи в теле» на фоне приема тирозола. Однако при продолжительной тиреостатической терапии, даже на фоне нормальных уровней св. Т4 и св. Т3, у больного появлялись вялость, апатичность и меланхоличность, что снижало его качество жизни, так как в молодые годы, по словам пациента и его супруги, отличался активным и даже авантюрным складом характера. Кроме того, больной Б. был осведомлен о возможном влиянии дополнительного повышения уровня ТТГ на фоне приема тирозола на рост опухоли гипофиза, в связи с чем, несмотря на улучшение соматического статуса, избегал постоянной тиреостатической терапии. При назначении тирозола нормализация уровней св. Т4 и св. Т3 отмечалась в течение 4–6 нед, что позволило довольно быстро подготовить пациента с тяжелым тиреотоксикозом к тиреоидэктомии.

С целью предоперационной подготовки также возможно применение терапии аналогами соматостатина или агонистами дофамина [12, 14]. В исследовании Socin H.V. и соавт. у 23 из 26 пациентов, получавших лечение октреотидом, уровень ТТГ снизился более чем на 50%, у большинства из них был достигнут эутиреоз [16]. У 20–50% больных отмечалось уменьшение размера аденомы гипофиза на фоне терапии аналогами соматостатина [24, 25]. Rimareix F. и соавт. опубликовали данные о снижении средних уровней св. Т4 и св. Т3 на 50% и уменьшении размеров опухоли у 6 пациентов из 7 после 3 мес лечения октреотидом [26]. Наиболее крупным на настоящий момент является исследование Fukuhara N. и соавт., в которое были включены 44 больных с тиреотропиномой. Пациенты получали терапию аналогами соматостатина в течение 1 мес в качестве предоперационной подготовки. У одного пациента препарат был отменен в связи с развитием побочных эффектов, 19 получали подкожные инъекции октреотида короткого действия, 24 — длительного действия (LAR). У 84% больных с ТТГ-омой отмечалась нормализация св. Т4, у 61% — уменьшение размеров опухоли [27]. Тем не менее было показано, что проведение предоперационной терапии аналогами соматостатина не улучшает послеоперационный прогноз (у 63% против 57% не обнаруживалась опухоль по данным МРТ после хирургического лечения) [23]. По данным литературы, при лечении бромокриптином значимого уменьшения размеров тиреотропиномы зарегистрировано не было [13], супрессия уровня ТТГ носила транзиторный характер [18]. В представленном случае препараты из группы агонистов дофаминовых рецепторов назначались с целью возможного уменьшения размеров макроаденомы гипофиза на этапе до выявления гормональной активности последней. На фоне приема препаратов из данной группы пациент отмечал наличие побочных эффектов в виде тошноты и головной боли, сохраняющихся даже при назначении малых доз агонистов дофаминовых рецепторов. При этом на фоне приема бромокриптина доминировали жалобы на ежедневную тошноту разной степени интенсивности, тогда как на фоне приема каберголина — на частую головную боль. Учитывая плохую переносимость агонистов дофаминовых рецепторов, препараты данной группы были отменены.

В случаях, когда выполнение радикальной аденомэктомии невозможно, прибегают к тиреоидэктомии с последующей заместительной терапией левотироксином натрия, а для контроля роста тиреотропиномы назначается медикаментозное лечение аналогами соматостатина или лучевая терапия [19]. В исследовании Malchiodi E. и соавт. у 37% больных, перенесших лучевую терапию на область гипофиза, отмечалось снижение уровня ТТГ, при этом у 32% из них развился гипопитуитаризм [23].

В случае пациента Б. тиреоидэктомия была рекомендована как единственный доступный вариант устранения тяжелого тиреотоксикоза, вызывавшего развитие постоянной формы фибрилляции предсердий на фоне миокардиодистрофии. После операции клинически больной отмечал улучшение самочувствия, исчезновение ощущения внутренней дрожи, тремора рук и всего тела, повышение массы тела. Кроме того, улучшение качества жизни пациента было связано с возможностью сна в положении лежа на спине на фоне исключения сдавления трахеи диффузным зобом. Тем не менее нарушения ритма сохранились и после достижения стойкого эутиреоза. Кроме того, через 3 года после тиреоидэктомии на фоне адекватно подобранной заместительной гормональной терапии левотироксином натрия, наличие кардиомиопатии привело к появлению пароксизмов желудочковой тахикардии, нарастанию «кардиологических» жалоб больного Б., увеличению функционального класса хронической сердечной недостаточности со II до III по клас-

сификации NYHA, снижению качества жизни пациента. Необратимый характер сердечно-сосудистых осложнений гиперпродукции тиреоидных гормонов является наиболее важным аргументом для ранней диагностики и лечения подобных пациентов, при этом эндокринологам не стоит забывать о возможности развития не только первичного, но и центрального тиреотоксикоза.

После аденомэктомии гипофиза клиническое и лабораторное обследование, включающее определение уровней ТТГ, свободных фракций тиреоидных гормонов, а также других гормонов гипофиза, следует проводить 2–3 раза на протяжении первого года после операции, а в дальнейшем — ежегодно [18]. Визуализацию гипофиза рекомендовано выполнять каждые 2–3 года или ранее, в случае выявления повышенных уровней ТТГ и тиреоидных гормонов или при возникновении клинических симптомов. При сохранении макроаденомы гипофиза необходим тщательный контроль полей зрения [12]. В связи с характерологическими особенностями представленного пациента контроль МРТ хиазмально-селлярной области не выполнялся. Учитывая медленный рост опухоли гипофиза, пациент не считает необходимым частую визуализацию последней, ограничивается консультацией офтальмолога. Выполнен контроль полей зрения, данных за выпадение последних получено не было.

Интересна особенность истории пациента Б. в отношении состояния углеводного обмена. Сахарный диабет 2 типа был установлен в 2007 г., через год после диагностики ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза. При дальнейшем амбулаторном наблюдении, как и при поступлении в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, диагноз был сохранен. Целевой уровень гликированного гемоглобина достигался пероральной сахароснижающей терапией. Длительное время пациент находился на монотерапии метформином, при ухудшении состояния и нарастании тиреотоксикоза в 2016 г. был добавлен алоглиптин. После тиреоидэктомии сахароснижающие препараты были отменены с целью дифференциальной диагностики симптоматической гипергликемии и сахарного диабета 2 типа. При дальнейшем амбулаторном наблюдении отмечается стойкая нормогликемия без терапии. Обратимость нарушений углеводного обмена свидетельствует в пользу вторичного характера гипергликемии на фоне персистирующего тиреотоксикоза. Приведенный клинический случай должен напомнить эндокринологам о необходимости исключения симптоматической гипергликемии до установления диагноза сахарного диабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай является уникальной 20-летней историей наблюдения естественного течения заболевания у пациента с тиреотропиномой. Категорический отказ больного от нейрохирургической операции, непереносимость терапии аналогами соматостатина, низкий комплаенс привели к длительной персистенции тиреотоксикоза. Отсутствие зрительных дефектов подтверждает данные о медленном росте ТТГ-секретирующих аденом гипофиза, даже при крупных размерах последних. Длительная гиперпродукция ТТГ вызвала значительное увеличение объема щитовидной железы с развитием диффузного зоба с компрессией органов шеи, несмотря на гемитиреоидэктомию по поводу узлового зоба в анамнезе. Резекция щитовидной железы до объема тиреоидэктомии устранила сдавление трахеи, а также позволила добиться стойкого эутиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином натрия. Однако длительная персистенция тиреотоксикоза привела к развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений в виде кардиомиопатии и фибрилляции предсердий, сохранившихся и после полного удаления оставшейся части щитовидной железы. Ощущение перебоев в работе сердца стало доминирующей жалобой после устранения компрессии органов шеи. Нарушения ритма сердца носят прогрессирующий характер, на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий наблюдаются пароксизмы желудочковой тахикардии. Пациент находится на постоянной антиаритмической, антигипертензивной, антикоагулянтной терапии под контролем кардиолога. Необратимые тяжелые сердечно-сосудистые осложнения длительной персистенции являются главным аргументом в пользу своевременного радикального лечения пациентов с ТТГ-омами для устранения тиреотоксикоза и достижения стойкого эутиреоза. Нормализация уровня гликемии после оперативного лечения щитовидной железы свидетельствует о вторичном генезе гипергликемии, связанном с повышенным уровнем тиреоидных гормонов, а не о развитии сахарного диабета 2 типа как сопутствующего заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*. 1996;17(6):610–638. doi: 10.1210/edrv-17-6-610.
2. Onnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):626–635. doi: 10.1210/jc.2012-3362.
3. Brown RL, Muzzafar T, Wollman R, et al. A pituitary carcinoma secreting TSH and prolactin: a non-secreting adenoma gone awry. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):639–643. doi: 10.1530/eje.1.02141.
4. Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med*. 1960;28(3):497–500. doi: 10.1016/0002-9343(60)90181-9.
5. Beck-Peccoz P, Lania A, Persani L. *TSH-producing adenomas*. In: Jameson JL, Degroot LJ, editors. Endocrinology. 7th ed. USA: W.B. Saunders Pub.; 2015. P. 266–274.

6. Мазеркина Н.А., Трунин Ю.Ю., Горелышев С.К., и др. Тиреотропинома у ребенка: описание клинического случая и обзор литературы // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2012. — Т.76. — №5. — С. 63–69. [Mazerkina NA, Trunin Il, Gorelyshev SK, et al. Thyrotropin secreting pituitary adenoma in a child: case report and literature review. *Burdenko's journal of neurosurgery*. 2012;76(5):63–69. (In Russ.)].
7. Пржиялковская Е.Г., Газизова Д.О., Григорьев А.Ю., и др. Тиреотропинома: трудности дифференциальной диагностики (клинический случай) // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2011. — Т.7. — №2. — С. 68–73. [Prgijalkovskaja EG, Gasisova DO, Grigoriev AYu, et al. Thyrotropin-producing adenoma: diagnostic challenges (case report). *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(2):68–73. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20117268-73.
8. Карапетян А.Р., Гормолысова Е.В., Галушко Е.В. Тиреотропинома. Описание двух клинических случаев // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2016. — Т.12. — №3. — С. 37–42. [Karapetyan AR, Gormolysova EV, Galushko EV. Thyrotropin-producing adenoma. Report of two clinical cases. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016;12(3):37–42. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2016337-42.
9. Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И., и др. Тиреотропинома: поздний диагноз и эффективность терапии // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т.63. — №1. — С. 39–45. [Petrik GG, Kosmacheva ED, Polyakova UI, et al. TSH-secreting pituitary adenoma: late diagnosis and effectiveness of therapy. *Problemy endokrinologii*. 2017;63(1):39–45. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201763139-45.
10. Белякова Н.А., Васюткова О.А., Мухина Е.Б., и др. Тиреотропинома // *Лечение и профилактика*. — 2018. — Т.8. — №2. — С. 99–101. [Belyakova NA, Vasyutkova OA, Mukhina YeB, et al. Thyrotropinoma. *Lechenie i profilaktika*. 2018;8(2):99–101. (In Russ.)].
11. Mouslech Z, Somali M, Sakali AK, et al. TSH-secreting pituitary adenomas treated by gamma knife radiosurgery: our case experience and a review of the literature. *Hormones (Athens)*. 2016;15(1):122–128. doi: 10.14310/horm.2002.1640.
12. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
13. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):597–606. doi: 10.1016/j.beem.2009.05.006.
14. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):76–82. doi: 10.1159/000351007.
15. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(5):507–512. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.3311122.x.
16. Socin HV, Chanson P, Delemer B, et al: The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):433–442. doi: 10.1530/eje.0.1480433.
17. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):373–383. doi: 10.1210/jc.2009-2556.
18. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению ТТГ-продуцирующих опухолей гипофиза // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2016. — Т.12. — №4. — С. 4–10. [Fadeev VV. Review of European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumours. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016;12(4):4–10. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20164.
19. Шестакова Т.П., Комердус И.В. Диагностика редких заболеваний щитовидной железы // *Русский медицинский журнал*. — 2015. — Т.23. — №8. — С. 458–460. [Shestakova TP, Komerdus IV. Diagnostika redkikh zabolevanii shchitovidnoi zhelezy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(8):458–460. (In Russ.)].
20. Калдымова В.А., Кияев А.В., Тюльпаков А.Н. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2013. — Т.9. — №1. — С. 51–53. [Kaldymova VA, Kiyaev AV, Tyulpakov AN. Syndromes of resistance to thyroid hormone. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(1):51–53. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20139151-53.
21. Beck-Peccoz P, Persani L, Faglia G. Glycoprotein hormone α-subunit in pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab*. 1992;3(2):41–45. doi: 10.1016/1043-2760(92)90041-x.
22. Nazato DM, Abucham J. Diagnosis and treatment of TSH-secreting adenomas: review of a longtime experience in a reference center. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(4):447–454. doi: 10.1007/s40618-017-0770-3.
23. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2069–2076. doi: 10.1210/jc.2013-4376.
24. Socin HV, Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996;17(6):610–638. doi: 10.1210/edrv-17-6-610.
25. Wallace IR, Healy E, Cooke RS, et al. TSH-secreting pituitary adenoma: benefits of pre-operative octreotide. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150007. doi: 10.1530/EDM-15-0007.
26. Rimareix F, Grunenwald S, Vezzosi D, et al. Primary medical treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas by first generation somatostatin analogs: a case study of seven patients. *Thyroid*. 2015;25(8):877–882. doi: 10.1089/thy.2015.0041.
27. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, et al. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr J*. 2015;62(1):21–27. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0118.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Реброва Дина Владимировна**, кандидат медицинских наук [Dina V. Rebrova, MD, PhD]; адрес: Россия, 190103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154 [address: 154 Fontanka river embankment, 190103, Saint Petersburg, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7840-4174; eLibrary SPIN: 6284-9008; e-mail: endocrinology@list.ru.

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н. [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD]; e-mail: newsurgery@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1903-5081; eLibrary SPIN: 2481-4331
Успенская Анна Алексеевна [Anna A. Uspenskaya, MD]; e-mail: uspenskaya_anna@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0396-3454
Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, PhD]; e-mail: yaddd@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3001-664X; eLibrary SPIN: 7093-1088
Русаков Владимир Федорович, к.м.н. [Vladimir F. Rusakov, MD, PhD]; e-mail: rusvf@mail.ru; eLibrary SPIN: 1345-3530
Краснов Леонид Михайлович, д.м.н. [Leonid M. Krasnov, MD, PhD]; e-mail: krasnov.surg@mail.ru
Федоров Елисей Александрович, к.м.н. [Elisey A. Fedorov, MD, PhD]; e-mail: elick@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5673-2633
Саблин Илья Владимирович [Ilya V. Sablin, MD]; e-mail: sablin_ilya@mail.ru; eLibrary SPIN: 5479-0942
Ишейская Мария Сергеевна [Maria S. Isheyskaya, MD]; e-mail: marya22ish@gmail.com
Оловянишникова Ирина Владимировна [Irina V. Olovyanishnikova, MD]; e-mail: irina_olov@mail.ru
Федотов Юрий Николаевич, д.м.н. [Jury N. Fedotov, MD, PhD]; e-mail: 6762525@gosmed.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3554-1387
Бубнов Александр Николаевич д.м.н. [Jury N. Fedotov, MD, PhD]; e-mail: 6762525@gosmed.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 15.05.2020. Одобрена к публикации: 13.08.2020.

ЦИТИРОВАТЬ:

Реброва Д.В., Слепцов И.В., Черников Р.А., Успенская А.А., Русаков В.Ф., Краснов Л.М., Федоров Е.А., Саблин И.В., Ишейская М.С., Оловянишникова И.В., Федотов Ю.Н., Бубнов А.Н. Тиреотропинома — опыт 20-летнего наблюдения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2020. — Т. 16. — №2. — С. 31–41. doi: https://doi.org/10.14341/ket12430

TO CITE THIS ARTICLE:

Rebrova DV, Sleptsov IV, Chernikov RA, Uspenskaya AA, Rusakov VF, Krasnov LM, Fedorov EA, Sablin IV, Isheyskaya MC, Olovyanishnikova IV, Fedotov YN, Bubnov AN. TSH secreting pituitary tumor — an experience of 20 years follow-up. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(2):31-41. doi: https://doi.org/10.14341/ket12430