

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Т.В.Тавровская, *Т.Б.Моргунова, А.В.Тимофеев, Л.Н.Берестенникова

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ТИРЕОТОКСИКОЗ

МУЗ «Городская больница № 1», Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул,

**ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия*

Излагаются современные представления о функциях щитовидной железы, их лабораторной оценке, диагностике и лечении гипо- и гипертиреоза, в том числе развившегося на фоне терапии амиодароном.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, гипотиреоз, гипертиреоз, амиодарон, фибрилляция предсердий

The current concepts are stated on the thyroid functions, their laboratory assessment, diagnostics, as well as treatment of hypothyreosis and hyperthyreosis including Amiodarone-induced ones.

Key words: thyroid gland, thyroid stimulating hormone, hypothyreosis, hyperthyreosis, Amiodarone, atrial fibrillation.

Тиреотоксикоз - клинический синдром, обусловленный действием избытка гормонов щитовидной железы (ЩЖ) на организм. Для описания этого синдрома также используется термин «гипертиреоз» - состояние гиперпродукции тиреоидных гормонов ЩЖ, как патологической, так и физиологической (например, при беременности) [6].

Частота выявления гипертиреоза у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по данным разных авторов составляет от 5 до 63% и зависит от многих факторов: возраста и пола пациентов, исходного состояния сердечно-сосудистой системы и ЩЖ, проводимого лечения, а также - от выраженности йодного дефицита в регионе, где проживают обследуемые. В исследовании J.C.Forfar et al. [62] среди пациентов с идиопатической ФП у 13% был выявлен тиреотоксикоз. По результатам Канадского регистра пациентов с ФП среди лиц с впервые выявленной ФП или трепетанием предсердий (ТП) снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) было выявлено у 5,5% [82]. По данным итальянских исследователей среди пациентов с пароксизмальной ФП, не имеющих электрокардиографических и эхокардиографических признаков любой кардиомиопатии, низкий ТТГ выявлялся у 63% [128]. Молдавские авторы обнаружили тиреотоксикоз у 26,8% пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, не имеющих тяжелых соматических болезней и не принимающих амиодарон [4]. По нашим данным при впервые выявленных ФП и ТП низкий уровень ТТГ определялся у 18% пациентов [14], а среди всех госпитализированных пациентов с ФП и ТП - у 9,5% [23].

В свою очередь, у пациентов с тиреотоксикозом ФП является вторым после синусовой тахикардии наиболее частым кардиальным осложнением и выявляется у 10-15% [79, 111] больных в сравнении с 4% в общей популяции [98]. По данным национального регистра Дании среди 40628 пациентов с тиреотоксикозом, отобранных за 20 лет, ФП или ТП развились в предшествующие или последующие 30 дней от момента выявления тиреотоксикоза у 8,3% лиц [65]. Е.В.Лейнова и соавт. выявили ФП у 50 из 100 пациентов с тиреотоксикозом [7]. Как и в популяции в целом,

распространенность ФП при тиреотоксикозе увеличивается с возрастом, составляя менее 5% у лиц младше 60 лет и 25-40% в возрасте старше 60 лет [27, 101].

По сравнению с общей популяцией, наличие у пациентов тиреотоксикоза ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой и цереброваскулярной смертности [64, 73, 88]. При этом основной причиной неблагоприятных исходов у этих больных является именно ФП, так как приводит к развитию сердечной недостаточности и церебральным эмболиям [76].

Хотя A.D.Krahn et al. [82] считают, что клинически значимое нарушение функции ЩЖ у пациентов с впервые выявленной ФП диагностируется редко и рутинное исследование уровня ТТГ целесообразно только у пациентов, имеющих дополнительные симптомы тиреотоксикоза, руководства по ведению пациентов с ФП [5, 66] рекомендуют обязательное исследование уровня ТТГ у всех лиц с впервые выявленной ФП, а также - при сохраняющейся на фоне антиаритмического лечения тахисистолии или при раннем возобновлении аритмии после кардиоверсии. Необходимость исследования уровня ТТГ у всех пациентов с недавно развившейся и необъяснимой другими причинами ФП объясняется возможностью восстановления эутиреоза и, соответственно, синусового ритма (СР) у пациентов с выявленным тиреотоксикозом [45].

Таким образом, с одной стороны, тиреотоксикоз при ФП выявляется достаточно часто, существенно отягощая прогноз пациентов. С другой стороны, детализация обследования и лечения этих больных обычно остается за рамками кардиологических руководств. В результате, кардиологи недостаточно осведомлены о том, как интерпретировать лабораторные показатели оценки функции ЩЖ в различных ситуациях, какие заболевания ЩЖ протекают с синдромом тиреотоксикоза и каковы особенности их течения, как лечение болезней ЩЖ может отразиться на течении ФП и, наконец, как лечить ФП при выявленном тиреотоксикозе. Решению этих вопросов и посвящен настоящий обзор, в начале каждого раздела которого делаются ссылки на основные руководства и литературные обзоры последних лет по указанной проблеме, а ссылки

на конкретные исследовательские работы даются по ходу изложения.

1. ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СЕРДЦЕ

1.1. Основные положения [22, 25, 40, 78]

В ЩЖ синтезируются два гормона, непосредственно контролирующей деятельность сердечно-сосудистой системы - тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Необходимым субстратом для их синтеза является йод. После поступления в организм неорганический йод избирательно накапливается в ЩЖ, где в процессе окисления образуется молекулярный йод, который и становится составной частью Т4 и Т3 (цифры означают количество атомов йода в молекуле). Т4 и Т3 связаны с белком тиреоглобулином, являющимся матрицей для их синтеза и последующего хранения в ЩЖ. Хотя Т4 является основным продуктом ЩЖ и сам способен оказывать ряд эффектов через собственные рецепторы в клетках-мишенях, биологически активным является Т3, который образуется из Т4 под действием ферментов, отщепляющих йод (дейодиназ). Биологическая активность Т3 в 5 раз выше, чем у Т4. Более 99% циркулирующих в крови Т4 и Т3 находятся в связанной с белками форме и по мере необходимости быстро переходят в гормонально активную свободную форму (св.Т4 и св.Т3), которая и проникает в клетки-мишени.

Производство гормонов ЩЖ контролируется ТТГ гипофиза, который, в свою очередь, контролируется гипоталамусом, вырабатывающим тиролиберин. Регуляция секреции ТТГ и тиролиберина осуществляется при помощи механизма отрицательной обратной связи и тесно связана с уровнем Т4 и Т3 в крови: при снижении уровня Т4 и Т3 секреция ТТГ и тиролиберина быстро возрастает и концентрация тиреоидных гормонов восстанавливается.

Тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития всех органов и систем, прежде всего - нервной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной. Основной функцией гормонов ЩЖ на внутриутробном этапе развития является дифференцировка тканей. Под их воздействием происходит развитие мозговых структур, становление и поддержание в течение всей жизни интеллекта, рост костей. Влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему проявляется положительными инотропным, хронотропным, дромотропным и батмотропным эффектами, ведущими к усилению и учащению сердечных сокращений, улучшению проведения возбуждения по миокарду и повышению возбудимости сердечной мышцы, а также - снижению системного периферического сопротивления.

1.2. Лабораторная оценка функции ЩЖ [6, 21, 22, 24, 25, 34, 39, 55, 131]

Лабораторная диагностика нарушений функции ЩЖ базируется на определении уровней ТТГ, св.Т4 и св.Т3. Основным методом оценки функции ЩЖ является определение уровня ТТГ. Каждый человек имеет генетически определенный нормальный уровень св.Т4, и минимальные устойчивые изменения этого уровня,

даже находящиеся в диапазоне принятых нормальных значений, воспринимаются гипофизом как отклонение от нормы, приводя к экспоненциальному изменению уровня ТТГ: при снижении св.Т4 вдвое секреция ТТГ увеличивается в 100 раз. Именно поэтому определение уровня ТТГ является наиболее чувствительным способом выявления минимальных функциональных нарушений ЩЖ. Учитывая, что величина общих Т4 и Т3 в большей степени зависит от концентрации связывающих белков, чем от степени нарушения функции ЩЖ, с целью определения функции ЩЖ диагностическую значимость имеет определение свободных, а не общих Т4 и Т3. Использование в рутинной клинической практике показателей содержания в крови общего Т4 и общего Т3 признается диагностически нерациональным и экономически неэффективным.

В настоящее время исследование уровня ТТГ проводится с применением реактивов 3-го поколения, имеющих чувствительность 0,01-0,02 мЕд/л, что позволяет не только выявить факт снижения уровня ТТГ, но и разграничить степень этого снижения. По современным представлениям, для взрослых границы нормы для ТТГ составляют от 0,4 до 4,0 мЕд/л (или мкЕд/мл). Если нижняя граница нормы ТТГ зависит от чувствительности используемых реактивов, то верхняя является результатом согласованного мнения специалистов. Это объясняется тем, что оптимальные значения верхней границы нормы ТТГ в отношении выживаемости у разных категорий лиц отличаются. Так, по данным Норвежского популяционного исследования у исходно здоровых женщин риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) оказался ниже при ТТГ от 0,5 до 1,4 мЕд/л, чем при более высоком его уровне [28]. У лиц старческого возраста, наоборот, лучшая выживаемость отмечалась среди тех, у кого ТТГ был выше верхней границы нормы [74].

Диапазон нормальных значений тиреоидных гормонов для св.Т4 составляет от 9,0 до 23,0 пмоль/л (0,7-1,8 нг/дл), для св.Т3 - от 3,5 до 7,7 пмоль/л (0,2-0,5 нг/дл). В зависимости от уровня ТТГ, св.Т4 и св.Т3 выделяют три состояния функциональной активности ЩЖ: эутиреоз, гипотиреоз и тиреотоксикоз. Гипотиреоз и тиреотоксикоз делятся на манифестный и субклинический. Эутиреоз характеризуется нормальным уровнем ТТГ и тиреоидных гормонов.

Гипотиреоз классифицируется на первичный (обусловленный разрушением или недостатком функционально активной ткани ЩЖ), а также - вторичный и третичный (или гипоталамо-гипофизарный, центральный). Для верификации диагноза гипотиреоза достаточно исследовать уровень ТТГ и св.Т4, так как уровень св.Т3 при гипотиреозе длительное время сохраняется нормальным и снижается только при тяжелых его формах. Диагноз манифестного гипотиреоза устанавливается при повышенном уровне ТТГ и сниженном - св.Т4, субклинического гипотиреоза - при повышенном ТТГ и нормальном уровне св.Т4. Вторичный и третичный гипотиреоз характеризуется нормальным или сниженным ТТГ и сниженным св.Т4.

При выявлении лабораторных признаков гипотиреоза целесообразно провести дополнительное

исследование антитиреоидных антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), что позволяет установить причину гипотиреоза и спрогнозировать переход субклинического гипотиреоза в манифестный: повышение АТ-ТПО свидетельствует об аутоиммунном тиреоидите (АИТ) как причине первичного гипотиреоза и является предиктором перехода субклинического гипотиреоза в манифестную форму. Для подтверждения аутоиммунного характера заболевания достаточно исследовать только АТ-ТПО, а одновременное исследование АТ-ТПО и антител к тиреоглобулину считается экономически нецелесообразным.

Тиреотоксикоз может быть эндогенным (обусловлен первичным заболеванием ЩЖ) или экзогенным (обусловлен избыточным введением тиреоидных гормонов извне). Тиреотоксикоз, сопровождающийся повышенной секрецией тиреоидных гормонов, при изотопном сканировании ЩЖ характеризуется повышенным захватом радиофармпрепарата (РФП), а обусловленный разрушением тиреоцитов и экзогенный - его низким захватом. Лабораторная диагностика тиреотоксикоза подразумевает исследование трех гормонов: ТТГ, св.Т4 и св.Т3. Манифестный тиреотоксикоз характеризуется снижением ТТГ, повышением св.Т4 и повышенным или нормальным уровнем св.Т3. Субклинический тиреотоксикоз диагностируется в случаях, когда уровень ТТГ снижен, а уровни св.Т4 и св.Т3 - в пределах нормы.

Первым этапом в диагностике тиреотоксикоза является определение уровня ТТГ: если он в норме - тиреотоксикоз исключен. В случае выявления сниженного уровня ТТГ, дополнительно исследуется уровень св.Т4. Сочетание сниженного уровня ТТГ и повышенного св.Т4 свидетельствует о манифестном тиреотоксикозе; при снижении ТТГ и нормальном уровне св.Т4 необходимо исследовать уровень св.Т3, поскольку примерно у 2-3% пациентов тиреотоксикоз манифестирует как изолированный Т3-тиреотоксикоз. Порядок проведения перечисленных гормональных исследований на практике оказывается достаточно произвольным, и в некоторых центрах принято сразу определять все три гормона, что приводит к удорожанию обследования, тогда как в других принят ступенчатый принцип, который, удлиняя время до постановки диагноза, все же считается более рациональным [15]. Правильная организация работы по исследованию функции ЩЖ подразумевает однократный забор крови у пациента с последующим хранением сыворотки в лаборатории в течение 2-7 дней, чтобы при отклонении ТТГ от нормы из этой же сыворотки можно было последовательно определить и уровень тиреоидных гормонов.

1.3. Варианты клинического течения тиреотоксикоза [6, 34, 45, 61, 108, 122, 131]

Основными клиническими симптомами тиреотоксикоза являются: нервозность, эмоциональная лабильность (выявляются у 99%); общий тремор, тремор рук (85-97%); горячая и влажная кожа (97%); тахикардия (89-95%); повышенная утомляемость (65-88%); потеря массы тела (85%); субфебрилитет; одышка (45-75%); ломкость ногтей, выпадение волос; дискомфорт со стороны глаз (54%); диарея (33%); нарушения менстру-

ального цикла (22%); спленомегалия (10%), тиреотоксический гепатоз; стенокардия (3-5%). Опасным для жизни осложнением тиреотоксикоза является тиреотоксический криз, характеризующийся максимальной выраженностью симптомов тиреотоксикоза, развитием надпочечниковой недостаточности, тяжелой системной декомпенсацией. Клинически он проявляется выраженным психическим беспокойством, двигательной гиперактивностью, сменяющейся апатией и дезориентацией, выраженной гипертермией, болями в животе, рвотой, кардиалгиями, удушьем.

Кардиальные симптомы (сердцебиение, снижение переносимости нагрузок, одышка, похожие на стенокардию боли в грудной клетке, периферические отеки, застойная сердечная недостаточность) в клинической картине тиреотоксикоза часто являются преобладающими. У пациентов с длительным анамнезом тиреотоксикоза и стойкой тахисистолической ФП могут развиваться симптомы как левожелудочковой (одышка при нагрузках, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка), так и правожелудочковой недостаточности (растяжение шейных вен, увеличение печени, отеки нижних конечностей).

Длительный анамнез тиреотоксикоза приводит к гипертрофии левого желудочка и систолической артериальной гипертензии (АГ) с нормальным или сниженным диастолическим давлением. Тиреотоксикоз часто способствует развитию легочной гипертензии, так как повышенный сердечный выброс приводит к перегрузке правых отделов сердца и растяжению трикуспидального клапанного кольца [87]. У пожилых лиц и при многоузловом токсическом зобе (МУТЗ) в регионах йодного дефицита в ряде случаев диагностируется Т3-тиреотоксикоз, клинически проявляющийся приступами тахикардии или ФП, эмоциональной лабильностью и депрессиями.

Поскольку тиреотоксикоз приводит к увеличению потребления кислорода миокардом, у пожилых лиц с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) он может стать причиной декомпенсации сердечной деятельности [64]. У пожилых лиц тиреотоксикоз протекает малосимптомно или бессимптомно. Бессимптомный («апатический») тиреотоксикоз наблюдают у 15% пациентов старше 70 лет. Для пожилых характерна низкая частота развития зоба (50% случаев) и преобладание в клинической картине сердечной патологии (застойной сердечной недостаточности и ФП). У 15% пожилых тиреотоксикоз клинически манифестирует впервые возникшей ФП. Из клинических симптомов тиреотоксикоза у пожилых наиболее часто регистрируются апатия, тахикардия и потеря веса [127].

Тиреотоксикоз ассоциируется со снижением вагусной активности и снижением вариабельности сердечного ритма, которые могут сохраняться, несмотря на восстановление эутиреоза [95]. ЭКГ позволяет выделить из пациентов с гипертиреозом тех, у кого риск развития ФП является высоким: увеличение продолжительности и дисперсия зубца Р являются значимыми предикторами ФП как для субклинического, так и для манифестного тиреотоксикоза [30].

2. НЕТИРЕОИДНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ГОРМОНОВ [25, 45, 55, 116, 124]

Синдром эутиреоидной патологии (euthyroid sick syndrome) - это изменение уровня тиреоидных гормонов в крови у лиц без заболеваний ЩЖ. Другие обозначения этого синдрома: псевдодисфункция ЩЖ, синдром эутиреоидной слабости, синдром нетиреоидных заболеваний (nonthyroidal illness syndrome). Различные острые и хронические ССЗ (операции на сердце, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), а также любые тяжелые соматические болезни (болезни печени, тяжелые инфекции, уремия, кетоацидоз, хирургические вмешательства, длительное голодание, обширные ожоги) могут изменять метаболизм тиреоидных гормонов, приводя к снижению уровня общего (чаще) и свободного (реже) Т3. Уровни Т4 и ТТГ при этом могут как оставаться нормальными, так и незначительно снижаться или повышаться. Эти лабораторные изменения часто трактуются как адаптивные, направленные на сохранение калорий и белка в организме.

Механизм снижения уровня Т3 является многофакторным и частично связан с подавлением периферического 5-монодейодирования Т4 в печени. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью степень снижения св.Т3 пропорциональна тяжести функционального класса сердечной недостаточности по NYHA [94]. Снижение уровня Т3 выявляется почти у 30% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), как у тех, кто принимает, так и у не принимающих амиодарон [75, 94]. Низкий уровень св.Т3 у пациентов с ССЗ является независимым предиктором как сердечно-сосудистой, так и общей смертности [75]. Остается не до конца понятным, может ли тяжелая соматическая патология вызывать «тканевой гипотиреоз», имеющий самостоятельное патологическое значение. Опубликованы работы, в которых продемонстрировано улучшение показателей сердечного выброса и периферической сосудистой резистентности при внутривенном введении Т3 пациентам с ХСН [68, 94], после операции аорто-коронарного шунтирования [80], но данные об улучшении прогноза для этих пациентов пока отсутствуют. В настоящее время общепринятой является позиция, в соответствии с которой назначение тиреоидных гормонов при синдроме эутиреоидной патологии не показано.

При острых соматических заболеваниях уровень ТТГ может кратковременно становиться субнормальным и постепенно восстанавливаться в стадии выздоровления, иногда повышаясь до 10-20 мЕд/л. Границы нормальных значений ТТГ в этом случае расширяются до 0,05-10,0 мЕд/л и расцениваются как эутиреоз или как минимальное нарушение функции ЩЖ, что можно подтвердить или исключить при повторном лабораторном контроле через 2-3 месяца после выздоровления. У пациентов с ФП повторное исследование ТТГ, св.Т4 и св.Т3 желателно провести через 2 недели. Если все-таки подозревается нарушение функции ЩЖ, то исследование АТ-ТПО может быть полезным для дифференциальной диагностики между аутоиммун-

ным поражением ЩЖ и нетиреоидными причинами. Диагностировать субклинический гипотиреоз у соматически декомпенсированных пациентов за время госпитализации очень сложно из-за частого повышения уровня ТТГ у этих лиц, обусловленного самим заболеванием, а не снижением функции ЩЖ. Для диагностики истинного гипотиреоза у пациентов с тяжелыми соматическими болезнями характерно сочетание низкого св.Т4 и высокого ТТГ (>20 мЕд/л). Считается, что при нормальном уровне св.Т4 колебания ТТГ в диапазоне между 0,02-20,0 мЕд/л (субклинический гипер- или гипотиреоз) вряд ли повлияют на исходы соматического заболевания, и контроль анализов может быть отложен на 2-3 месяца до выздоровления.

У пожилых лиц интерпретация полученных лабораторных результатов представляет существенные трудности из-за связанных с возрастом изменений функции ЩЖ и частых изменений, обусловленных нетиреоидными болезнями и приемом лекарств [49]. Так, в одном проспективном исследовании при скрининговом исследовании уровня ТТГ и св.Т4 у всех госпитализированных в течение 3 месяцев в гериатрическую клинику пациентов, синдром эутиреоидной патологии был выявлен у 17,9% лиц [50].

Многие лекарственные средства вызывают изменения метаболизма тиреоидных гормонов [58]. Так, снижение уровня ТТГ происходит при использовании допамина, добутамина и добутрекса, а также - глюкокортикостероидов (ГКС), непосредственно подавляющих секрецию ТТГ гипофизом; при приеме бета-адреноблокаторов возможно повышение уровня Т4 вследствие замедления конверсии Т4 в Т3; нестероидные противовоспалительные препараты, фуросемид, гепарин и производные сульфаниламочевины вытесняют Т3 и Т4 из связи с белками, приводя к снижению общих и повышению свободных Т3 и Т4; комплексное действие на функцию ЩЖ оказывает амиодарон (см. ниже).

Таким образом, выявление гипотиреоза и тиреотоксикоза у пациентов с ФП и сопутствующими хроническими или острыми соматическими болезнями может представлять существенные трудности, поэтому лабораторные признаки нарушения функции ЩЖ при отсутствии клинической картины гипотиреоза или тиреотоксикоза прежде всего требуют перепроверки результатов.

3. СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ [2, 37, 39, 52, 81, 112, 114, 116, 123]

Диагноз субклинического тиреотоксикоза основывается на лабораторных (не клинических!) критериях и может быть установлен лишь при стойком снижении уровня ТТГ, подтвержденном повторным исследованием, и исключении нетиреоидных причин его снижения. Для субклинического тиреотоксикоза более характерны низкий ТТГ и высоконормальный св.Т4, в отличие от низконормального св.Т4 при синдроме эутиреоидной патологии. Значительное снижение уровня ТТГ (<0,01 мЕд/л) более характерно для субклинического тиреотоксикоза, чем для синдрома эутиреоидной патологии.

Распространенность экзогенного и эндогенного субклинического тиреотоксикоза в общей популяции

составляет 0,7-12,4%. Наиболее частой причиной субклинического тиреотоксикоза является избыточная терапия левотироксином (L-T4) - синтетическим аналогом T4 - у пациентов с гипотиреозом, коллоидным зобом и прооперированным раком ЩЖ. Эндогенными причинами субклинического тиреотоксикоза чаще всего являются болезнь Грейвса, а в регионах с дефицитом йода - МУТЗ или токсическая аденома ЩЖ.

Клинические проявления повышенной функции ЩЖ при субклиническом тиреотоксикозе чаще всего отсутствуют, но могут отмечаться такие симптомы, как недомогание, тахикардия, нервозность, беспокойство. У большинства пациентов отсутствует и увеличение ЩЖ. У пожилых пациентов субклинический тиреотоксикоз может манифестировать ФП.

Низкий уровень ТТГ является независимым предиктором развития ФП [48, 62]. По данным A. Tenerz et al. [120] за период двухлетнего наблюдения за 40 пациентами с субклиническим тиреотоксикозом (средний возраст 65 лет), распространенность ФП среди больных с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом составила 28% (субклиническим тиреотоксикозом считался уровень $\text{ТТГ} \leq 0,1$ мЕд/л) по сравнению с 10% в группе с эутиреозом. Значимость субклинического тиреотоксикоза (как эндогенного, так и экзогенного) оценена во Фрамингемском исследовании по частоте развития ФП у лиц 60 лет и старше. Распространенность ФП через 10 лет наблюдения в группе лиц с $\text{ТТГ} \leq 0,1$ мЕд/л оказалась равной 28% среди лиц с субклиническим тиреотоксикозом в сравнении с 11% у пациентов с нормальной функцией ЩЖ; в то время как уровень ТТГ от 0,1 до 0,4 мЕд/л не ассоциировался с повышенным риском ФП [111].

По данным крупного ретроспективного исследования, включившего 23638 обследуемых, распространенность ФП в группе лиц с нормальными уровнями св.Т4 и св.Т3 и низким ТТГ ($\text{ТТГ} < 0,4$ мЕд/л, норма для $\text{ТТГ} = 0,4-5,0$ мЕд/л) была аналогичной группе с манифестным тиреотоксикозом ($\text{ТТГ} \leq 0,03$ мЕд/л, повышение св.Т3 и св.Т4), составив 12,7% и 13,8% соответственно, что ассоциировалось с 5-кратным увеличением риска ФП в сравнении с группой эутиреоза [31].

Субклинический тиреотоксикоз считается независимым фактором риска развития ФП у пациентов с исходными ССЗ (ИБС, пороки сердца, АГ) [69]. Популяционное исследование, основанное на изучении более чем 1000 лиц с субклиническим тиреотоксикозом, не получающих терапию L-T4 или антитиреоидными препаратами, показало, что уровень ТТГ менее 0,5 мЕд/л у лиц 60 лет и старше в течение 10 лет наблюдения ассоциировался с 2-кратным увеличением летальности от всех причин, преимущественно за счет сердечно-сосудистой смертности [100]. Хотя все неблагоприятные эффекты описаны у лиц с длительным анамнезом субклинического тиреотоксикоза, кратковременное снижение уровня ТТГ, обусловленное болезнями ЩЖ или приемом L-T4, также может явиться причиной суправентрикулярных аритмий [38].

Для оценки риска и пользы лечения субклинического тиреотоксикоза он классифицируется на 2 категории: незначительное снижение уровня ТТГ или «низ-

кий, но определяемый/субнормальный ТТГ» (0,1-0,45 мЕд/л) и значительное снижение уровня ТТГ или «подавленный ТТГ» ($< 0,1$ мЕд/л). Достоверная корреляция изменений сердечно-сосудистой системы с наличием субклинического тиреотоксикоза установлена при уровне ТТГ ниже 0,1 мЕд/л. Данные о возможности развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с уровнем ТТГ в интервале 0,1-0,45 мЕд/л являются недостаточными. Врачебная тактика, в первую очередь, зависит от того, принимает пациент L-T4 или нет. Также принимается во внимание возраст пациентов и наличие/отсутствие симптомов тиреотоксикоза, ССЗ и остеопороза.

У пациентов без ССЗ, не принимающих L-T4, при «субнормальном» уровне ТТГ контроль ТТГ, св.Т4 и св.Т3 рекомендуется повторить через 3 месяца, а при «подавленном» - через 1 месяц. При наличии ФП или других ССЗ контроль анализов рекомендуется сделать через 2 недели, независимо от степени снижения ТТГ [116]. У пациентов с подтвержденным эндогенным субклиническим тиреотоксикозом и «подавленным» ТТГ, особенно у пожилых лиц и пациентов с ССЗ (ИБС, пороки сердца, АГ), считается оправданным назначение низкодозовой тиреостатической терапии (тиамазол 5-15 мг/сут или пропилтиоурацил 50-150 мг/сут). Наличие клинических симптомов тиреотоксикоза у молодых пациентов с «подавленным» ТТГ также считается показанием к назначению тиреостатической терапии на 3-6 месяцев.

Необходимость лечения эндогенного субклинического тиреотоксикоза при подтвержденном в динамике «субнормальном» уровне ТТГ продолжает оставаться темой дискуссий. Целью наблюдения за этими пациентами является мониторинг уровня ТТГ, св.Т4 и св.Т3 (через 2, 4 и 6 месяцев) для подтверждения стойкого снижения ТТГ и оценка наличия или отсутствия других показаний к назначению тиреостатической терапии (повышение св.Т3, многоузловой зоб, появление явных клинических проявлений тиреотоксикоза). Назначение тиреостатической терапии при «субнормальном» уровне ТТГ может обсуждаться только у лиц с дополнительными факторами риска (ССЗ, остеопороз, лица старше 60 лет и постменопаузальные женщины). При необходимости, радиоизотопное сканирование может оказаться полезным в выявлении повышения накопления РФП тканью ЩЖ как причины снижения ТТГ при болезни Грейвса или «теплых» и «горячих» узлов - при МУТЗ.

Если пациент с субклиническим тиреотоксикозом получает L-T4, то при появлении ФП, стенокардии или сердечной недостаточности, а также - при наличии клинических признаков тиреотоксикоза, повторное исследование уровня гормонов для подтверждения снижения ТТГ необязательно, а доза L-T4 должна быть снижена до восстановления нормального уровня ТТГ. При этом у пациентов, прооперированных по поводу рака ЩЖ, целевой уровень ТТГ (соответственно, и доза L-T4) должен определяться совместно эндокринологом и кардиологом в зависимости от стадии рака и тяжести ССЗ [45].

У пожилых пациентов с ФП и эндогенным субклиническим гипертиреозом тиреостатическая тера-

пия может способствовать восстановлению СР [63]. В настоящее время наличие ФП при эндогенном субклиническом тиреотоксикозе расценивается как показание к назначению тиреостатической терапии независимо от степени снижения ТТГ и возраста пациентов [39, 52]. При благоприятном эффекте тиреостатической терапии на течение аритмий и качество жизни, необходимо обсуждать вопрос о дальнейшем лечении радиоактивным йодом (I^{131}).

Помимо лабораторного контроля функции ЩЖ, пациентам с субклиническим тиреотоксикозом считается обоснованным с целью выявления бессимптомных аритмий провести суточное мониторирование ЭКГ. Таким образом, у пациентов с ФП и выявленным экзогенным субклиническим тиреотоксикозом доза L-T4 должна быть пересмотрена, а при подтвержденном в динамике эндогенном субклиническом тиреотоксикозе показано назначение тиреостатической терапии.

4. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ЭНДОГЕННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА

Наиболее частыми причинами эндогенного тиреотоксикоза у лиц молодого и среднего возраста является болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб - ДТЗ), а у пожилых лиц, проживающих в регионах йодного дефицита - МУТЗ (функциональная автономия ЩЖ).

4.1. Болезнь Грейвса [15, 18, 25, 61, 125]

В районах достаточного йодного обеспечения (США, Великобритания, Австралия) ДТЗ является наиболее частой причиной тиреотоксикоза. ДТЗ - аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением тиреостимулирующих антител, которые связываются с рецепторами ТТГ на тироцитах и стимулируют секрецию тиреоидных гормонов. Маркером аутоиммунной патологии при ДТЗ является наличие стимулирующих АТ к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), а суррогатным маркером аутоиммунной патологии - наличие АТ-ТПО. Чаше ДТЗ болеют лица в возрасте до 40 лет, женщины страдают ДТЗ в 10 раз чаще, чем мужчины. Нередко ДТЗ сочетается с узловым зобом. Достаточно часто при ДТЗ выявляется зоб, офтальмопатия, претибиальные отеки. В лечении ДТЗ используются тиреостатики (тиамазол, пропилтиоурацил), лечение I^{131} и хирургическое лечение (удаление максимально безопасного объема ткани ЩЖ), последнее проводится после предварительного лечения тиреостатиками.

Пациенты, получающие средние дозы тиреостатиков (тиамазол 30-40 мг/сут в 2-3 приема или пропилтиоурацил 300 мг/сут в 3-4 приема), через 3-6 недель от начала лечения достигают эутиреоза, который определяется по нормализации уровня св.Т4., в то время как уровень ТТГ еще несколько месяцев может оставаться сниженным. Наиболее приняты 2 режима назначения тиреостатиков: либо постоянное титрование дозы препарата, назначенного в виде монотерапии (схема «блокируй»), или его назначение в относительно большей дозе (тиамазол 10-15 мг) в сочетании с L-T4 в дозе 50-75 мкг/сут, который добавляется после нормализации уровня св.Т4 и отменяется вместе с отменой тиреостатика (схема «блокируй и замещай»). Обычно терапия тиреостатиками при уже достигнутом эутиреозе про-

должается в поддерживающей дозе (5-15 мг/сут) не менее 1 года, после чего у 40-50% пациентов достигается стойкая ремиссия заболевания. За рубежом основным методом лечения ДТЗ является терапия I^{131} .

4.2. Многоузловой токсический зоб [3, 17, 124]

МУТЗ является йододефицитным заболеванием, при котором стойкая патологическая гиперпродукция тиреоидных гормонов обусловлена формированием в ЩЖ автономно функционирующих тироцитов. Если при нормальном йодном обеспечении это заболевание встречается достаточно редко, то в йододефицитных регионах, к которым относится вся территория РФ, а также большая часть континентальной Европы, МУТЗ конкурирует с ДТЗ за первое место в этиологической структуре синдрома тиреотоксикоза. В условиях йодного дефицита ЩЖ подвержена воздействию стимулирующих факторов, в результате чего у наиболее предрасположенных лиц происходит увеличение ЩЖ - формируется диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб (ДНЗ). ДНЗ является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание постоянной концентрации тиреоидных гормонов в организме в условиях йодного дефицита.

Формирование ДНЗ - это патология молодых людей. В зависимости от выраженности йодного дефицита, он может формироваться у 10-80% всего населения. Затем более чувствительные к стимулирующим влияниям клетки ЩЖ получают преимущественный рост и формируется узловой и многоузловой коллоидный эутиреоидный зоб (УКЗ/МУКЗ). В последующем в отдельных активно делящихся тироцитах начинают запаздывать репаративные процессы, в результате чего накапливаются мутации, в следствие которых дочерние клетки приобретают способность автономно (вне регулирующих эффектов гипофиза) продуцировать тиреоидные гормоны. Примерно через 20 лет естественного морфогенеза йододефицитного узлового зоба развивается МУТЗ - за это время происходит достаточное для развития функциональной автономии (ФА) и тиреотоксикоза увеличение числа и размеров автономных узлов. Учитывая, что весь процесс занимает многие десятилетия, узловой и МУТЗ наиболее часто встречается у лиц старше 50 лет.

Клинические проявления тиреотоксикоза при МУТЗ менее выражены, чем при ДТЗ, но часто манифестируют именно ФП, возможно, за счет того, что МУТЗ чаще болеют люди старшего возраста [61, 130]. Тиреостатическая терапия при ФА купирует тиреотоксикоз только на время приема препаратов. Лечение ФА (узловой и МУТЗ, а также диссеминированной формы, которая встречается у 20% с ФА) подразумевает радикальное лечение: хирургическое удаление ЩЖ или ее деструкцию при помощи I^{131} .

4.3. Токсическая аденома ЩЖ [61, 125]

Это вариант ФА, характеризующийся моноклональным ростом тироцитов, приводящим к формированию одиночного автономно функционирующего узла ЩЖ. Токсическая аденома ЩЖ существенно реже является причиной тиреотоксикоза: по данным J.Hamburger [67] за 18 лет в его клинике из 349 пациентов с одиночными узлами ЩЖ у 287 был нетокси-

ческий и у 62 - токсический одноузловой зоб, при этом токсическая аденома регистрировалась у 56,5% пациентов старше 60 лет и только у 12,5% более молодых лиц, у 46% пациентов с тиреотоксикозом был выявлен ТЗ-тиреотоксикоз. Как и МУТЗ, токсическая аденома чаще выявляется в регионах с дефицитом йода. Она характеризуется большим размером узла (обычно >3 см) и повышенным захватом РФП при скинтиграфии ЩЖ («горячий» или «теплый» узел). Предпочтительным методом лечения токсической аденомы является лечение I^{131} после предварительного короткого курса лечения тионамидами. Также используется хирургическое лечение (лобэктомия) и алкогольная абляция (введение 95% этанола в ткань узла).

4.4. Тиреоидиты [6, 61, 125]

Все тиреоидиты (подострый, вирусный, безболезненный, аутоиммунный) могут протекать со сменой фаз транзиторного тиреотоксикоза и гипотиреоза. Подострый тиреоидит де Кервена - предположительно вирусное заболевание ЩЖ, возникает после респираторных инфекций и характеризуется локальной (боль в области шеи, болезненная ЩЖ) и общей инфекционно-воспалительной симптоматикой (лихорадка, миалгии, повышение СОЭ), положительным эффектом на лечение ГКС. Может протекать с умеренными проявлениями и непродолжительно (менее 3 месяцев), но иногда приобретает рецидивирующий характер и длится до 1 года.

На фоне терапии препаратами интерферона возможно развитие цитокин-индуцированного тиреоидита, тиреотоксическая фаза которого требует дифференциальной диагностики с ДТЗ [15]. Хронический АИТ (хронический лимфоцитарный тиреоидит) - аутоиммунное заболевание ЩЖ, являющееся наиболее частой причиной первичного гипотиреоза. Различают гипертрофическую (зоб Хашимото), иногда - с формированием псевдоузлов, и атрофическую форму АИТ. Тиреотоксическая фаза АИТ (Хашитоксикоз) продолжается недолго (не более 6 месяцев), после чего у 40% развивается гипотиреоз, но большинство пациентов остаются эутиреоидными. Если симптомы тиреотоксикоза сохраняются дольше 3-4 месяцев, необходимо дифференцировать предполагаемый АИТ с ДТЗ или МУТЗ. В отличие от ДТЗ, тиреоидиты характеризуются не повышением, а снижением или отсутствием захвата РФП при проведении скинтиграфии ЩЖ и снижением или отсутствием кровоснабжения ЩЖ при доплеровском УЗИ-исследовании. Тиреотоксическая фаза любого тиреоидита не требует лечения тиреостатиками, в этих случаях показано назначение бета-адреноблокаторов.

5. ЙОДИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ

Йод может индуцировать тиреотоксикоз при внезапном избыточном его поступлении в организм у пациентов с ФА, развившейся на исходном УКЗ/МУКЗ (преимущественно у пожилых лиц, проживающих в регионах с недостаточным потреблением йода), а также - у эутиреоидных пациентов с ранее леченным или скрытым ДТЗ и у пациентов с йододефицитным ДНЗ. Кроме того, йодиндуцированный тиреотоксикоз может быть следствием деструктивного тиреоидита, развив-

шегося в результате цитотоксического эффекта высоких доз йода [109].

5.1. Тиреотоксикоз при использовании физиологических доз йода [3, 61, 71, 134]

Йод относится к жизненно важным микроэлементам, суточная потребность в котором составляет около 150 мкг. За всю жизнь человек потребляет около 3-5 граммов йода. Полностью безопасной является суточная доза йода до 1000 мкг (1 мг). Более высокие дозы называются фармакологическими. Как правило, фармакологические дозы йода человек может получить только с лекарственными препаратами (дезинфицирующие средства, отхаркивающие препараты, рентгенконтрастные вещества, амиодарон).

По данным Эндокринологического научного центра РАМН на 1995-1999 год фактическое среднее потребление йода жителем РФ составляло 40-80 мкг в день, что в 2-3 раза меньше рекомендованной нормы. Степень выраженности йодного дефицита определяется распространенностью ДНЗ в популяции: менее 5% - дефицит йода отсутствует; от 5 до 20% - легкая степень; 20-30% - средняя и более 30% - тяжелая степень дефицита йода. У взрослых лиц зоб диагностируется, если объем железы при УЗИ-исследовании превышает 18 мл ($см^3$) у женщин, и 25 мл ($см^3$) - у мужчин. При этом объем ЩЖ определяется эллипсоидным методом измерения и равен сумме объемов долей ЩЖ, рассчитанных по формуле: V доли (мл, $см^3$) = $0,479 \times$ длина \times ширина \times толщина (см), без учета объема перешейка.

В настоящее время во всем мире принята классификация зоба ВОЗ 2001 года [134]: степень 0 - зоба нет (объем каждой доли не превышает объема дистальной фаланги большого пальца обследуемого); I степень - зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение ЩЖ, сюда же относятся узловатые образования, которые не приводят к увеличению самой ЩЖ); II степень - зоб четко виден при нормальном положении шеи.

Как указывалось выше, дефицит йода приводит к формированию ДНЗ и его последующей трансформации в ФА через стадию МУКЗ. Всеобщее йодирование соли, использование в пищу морской соли и морепродуктов или прием физиологических доз йода в виде лекарственных препаратов являются основными методами профилактики йододефицитных состояний. В 1 грамме йодированной соли содержится около 40 мкг йода. Среднее суточное потребление соли составляет 5-10 грамм. Следовательно, поступление йода с солью (с учетом около 50% потери при хранении и кулинарной обработке) составляет 100-200 мкг в сутки, что и является физиологической нормой. Основными объектами йодопрофилактики являются дети, подростки, беременные и женщины фертильного возраста.

В то же время, если в ЩЖ образуется критический объем автономно функционирующей ткани, даже относительно небольшое увеличение потребления йода может быть опасно в плане декомпенсации ФА и развития тиреотоксикоза. В популяционных исследованиях показано, что в первые 3-5 лет после внедрения всеобщего йодирования соли происходит повышение заболеваемости тиреотоксикозом (преимущественно

за счет лиц старше 40 лет, имеющих МУКЗ), которое в последующие 5-10 лет сменяется ее значительным снижением, а также - снижением распространенности в популяции всех форм зоба, в том числе и токсического. Учитывая этот возможный неблагоприятный эффект, как в Европе (за исключением Германии), так и в Северной Америке, пациентам с анамнезом УКЗ/МУКЗ проведение йодопрофилактики не рекомендуется [43, 44]. Вместе с тем, по мнению K. Joseph [77], небольшое количество йода (100 мкг в день) при наличии минимальной ФА ЩЖ, скорее всего, вреда не принесет. В РФ йодопрофилактика пациентам с эутиреоидным УКЗ/МУКЗ также не рекомендуется, а уровень ТТГ < 2 мЕд/л является у них показанием к проведению скинтиграфии ЩЖ для исключения ФА.

5.2. Тиреотоксикоз при использовании рентгенконтрастных препаратов

Все рентгенконтрастные вещества содержат йод в фармакологической дозе: в 1 мл 60% раствора урографина содержится 292 мг йода, в 1 мл омнипака - 350 мг йода. Обычно на 1 процедуру используется от 5 до 80 мл контраста, при этом количество введенного йода превышает рекомендованную среднесуточную дозу в несколько тысяч раз. Контрастные вещества практически не связываются с белками плазмы и в течение 24 часов полностью выводятся из организма. Учитывая, что ЩЖ быстро накапливает йод, у пациентов с анамнезом ДТЗ, токсической аденомой и МУКЗ при проведении коронарографии, ангиографии, компьютерной томографии с контрастным усилением и других рентгенконтрастных исследований существует вероятность декомпенсации ФА с развитием тиреотоксикоза. С целью профилактики йодиндуцированного тиреотоксикоза им рекомендуется в течение 8-10 дней перед проведением исследования назначить тиамазол 10-20 мг/сутки (из инструкции к препарату «тирозол»). Компьютерная томография по поводу ДНЗ или неуточненных образований шеи должна проводиться без использования контраста [125].

5.3. Тиреотоксикоз при использовании пищевых продуктов

В регионах достаточного потребления йода его избыточное употребление с пищей может стать триггером ДТЗ (типичная американская диета содержит 300-700 мкг/сутки йода, fast-food диета - до 1000 мкг/сутки йода). Фармакологические дозы йода можно получить при использовании в пищу травяных и витаминных сборов, морских водорослей, препаратов от ожирения и целлюлита [125], или при употреблении мяса, содержащего щитовидные железы животных [70].

5.4. Тиреотоксикоз при использовании амиодарона

Проблеме нарушения функции ЩЖ на фоне приема амиодарона уделяется много внимания как зарубежными [33, 41, 42, 45, 47, 83, 86, 93, 107, 110], так и отечественными авторами [10, 11, 22]. Молекула амиодарона структурно похожа на молекулу Т₄, но содержит не 4, а 2 атома йода (рис. 1). В 1 таблетке амиодарона (200 мг) содержится 75 мг йода, 10% которого (6-9 мг) ежедневно выделяется в кровоток, что превышает его оптимальную суточную потребность

более чем в 50 раз. Постоянный прием амиодарона сопровождается 40-кратным повышением концентрации йода в плазме и моче. Йод, содержащийся в амиодароне, способен прочно связываться с тканями из-за высокой липофильности препарата и длительного периода его полувыведения (до 4 месяцев). Амиодарон оказывает комплексное действие на физиологию ЩЖ у всех пациентов, принимающих этот препарат. Его постоянный прием сопровождается устойчивыми изменениями результатов стандартных тиреоидных функциональных лабораторных тестов. Хотя большинство пациентов, принимающих амиодарон, остаются клинически эутиреоидными, у 2-24% (преимущественно у 14-18%) развивается амиодарон-индуцированный гипотиреоз или гипертиреоз [22].

5.4.1. У кого чаще нарушается функция ЩЖ?

Тиреотоксикоз на фоне приема амиодарона часто наблюдается в районах с недостаточным поступлением йода, в то время как гипотиреоз наиболее распространен в йод-обеспеченных регионах. Например, среди американцев, проживающих в регионах с достаточным содержанием йода, распространенность амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АМИТ) составляет всего 2%, в то время как в йододефицитных областях Италии - 10% [85], в Испании - 6-12% [103], в Голландии - 12% [126]. По данным российских исследователей у лиц старшей возрастной группы (средний возраст 60 лет), проживающих в районах легкого и умеренного йододефицита, тиреотоксикоз (преимущественно - манифестный) на фоне приема амиодарона регистрируется у 17% лиц, гипотиреоз (преимущественно - субклинический) - у 19,5% [22].

Если АМИТ в 3 раза чаще выявляется у мужчин, чем у женщин, то амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АМИГ) чаще встречается у женщин и у пожилых лиц, что объясняется большей распространенностью у женщин и пожилых аутоиммунных тиреоидных болезней. У пациентов с исходной патологией ЩЖ (УКЗ/МУКЗ, АИТ, ДНЗ) общая частота развития АМИТ и АМИГ составляет 49% против 25% у лиц с исходно нормальной ЩЖ [22]. По данным S.A. Thorne et

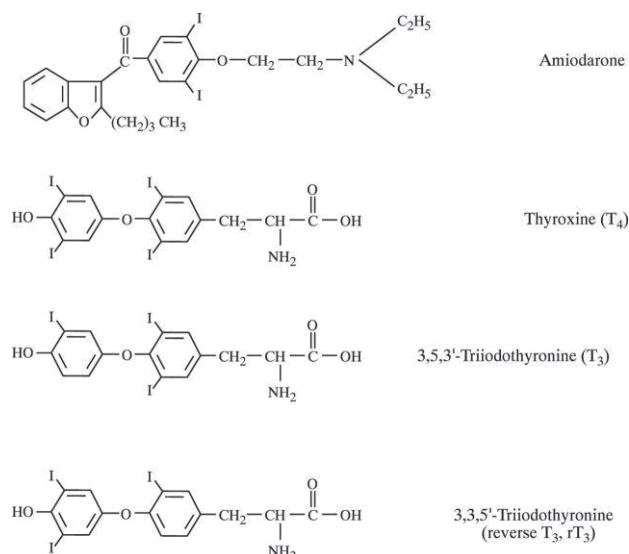


Рис. 1. Структура амиодарона и тиреоидных гормонов [93].

al. [121] использование амиодарона (средняя доза 200 мг/сут, средняя продолжительность лечения - 3 года) у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца сопровождалось развитием тиреотоксикоза у 21% и гипотиреоза - у 15%, при этом функция ЩЖ чаще нарушалась у женщин, а также у пациентов с пороками «синего» типа. Тиреотоксикоз может развиваться независимо от используемой дозы амиодарона (как суточной, так и кумулятивной).

5.4.2. Каковы сроки развития гипо- и гипертиреоза?

Нарушение функции ЩЖ может развиваться как через несколько недель, так и через 4 года после начала систематического приема амиодарона. По данным С.Е.Сердюк и соавт. [12] АМИГ развивался уже после первых 3 месяцев приема амиодарона и через год регистрировался у 19,2% пациентов. Первый случай тиреотоксикоза был выявлен после 6 месяцев приема амиодарона, а к концу года наблюдения частота его развития составила 5,8%. Учитывая, что повышенное содержание йода сохраняется до 9 месяцев после прекращения приема амиодарона, развитие гипо- или гипертиреоза возможно через несколько месяцев и даже через 1 год после его отмены.

5.4.3. Какова динамика ТТГ, св.Т4 и св.Т3 на приеме амиодарона у исходно эутиреоидных лиц?

При диагностике АМИТ и АМИГ следует учитывать, что прием амиодарона у исходно эутиреоидных лиц сопровождается рядом закономерных изменений уровней гормонов (табл. 1). Так как амиодарон не оказывает влияния на плазменную концентрацию тиреоглобулина, динамика уровней св.Т4 и св.Т3 происходит аналогично изменениям концентрации общих Т4 и Т3. Начальный эффект амиодарона на функцию ЩЖ заключается в следующем: в первые 2 недели из-за увеличения количества йода в организме происходит снижение его захвата ЩЖ, что приводит к временному снижению секреции и высвобождения в кровоток тиреоидных гормонов и, соответственно, к преходящему повышению уровня ТТГ. Эти изменения называются эффектом Вольфа-Чайкова и являются защитным механизмом против развития индуцированного избытком йода тиреотоксикоза. Затем развивается «ускользание»

от этого эффекта с восстановлением нормальной или даже повышенной продукции Т4, концентрация которого в крови начинает возрастать уже в первые дни, а через 2 месяца приема препарата может увеличиться до 40% от исходного уровня и затем оставаться умеренно повышенной все время лечения.

Повышение уровня Т4 происходит также за счет ингибирования амиодароном конверсии Т4 в Т3 в периферических тканях (особенно - в печени). Чем больше суточная доза амиодарона, тем более выражено повышение уровня Т4. При суточной дозе амиодарона 200 мг/сутки уровень Т4 обычно находится на верхней границе диапазона нормальных значений. Концентрация Т3 при лечении амиодароном снижается вплоть до нижней границы нормы или даже незначительно ниже ее, первоначально - за счет эффекта Вольфа-Чайкова, но преимущественно - за счет происходящего под действием амиодарона подавления конверсии Т4 в Т3 на периферии. Ингибирование амиодароном периферической конверсии Т4 в Т3 приводит к увеличению концентрации биологически неактивного реверсивного Т3 (rТ3).

Повышение уровня Т4, св.Т4, rТ3 при нормальном или субнормальном уровне Т3 и св.Т3 называется доброкачественной формой эутиреоидной гипертироксинемии и развивается у 1/3 пациентов, принимающих амиодарон. По данным российских исследователей, у лиц старшей возрастной группы (средний возраст 60 лет), проживающих в районах легкого и умеренного йоддефицита, эутиреоидная гипертироксинемия выявляется приблизительно у 15% пациентов [22]. Ее развитие не приводит к утрате амиодароном его антиаритмического действия и рецидивам предшествующих аритмий [11]. По данным С.Е.Сердюк и соавт. [12], выявленная у 11,5% пациентов эутиреоидная тироксинемия регистрировалась только в первые 3-6 месяцев от момента назначения амиодарона, а к концу 1 года наблюдения у этих пациентов не было отклонений в гормональном статусе. В настоящее время эутиреоидная гипертироксинемия рассматривается как лабораторный феномен и не требует медикаментозной коррекции, а диагноз тиреотоксикоза на фоне приема амиодарона не может базироваться на одном только повышении уровня Т4.

Таблица 1.

Эффекты амиодарона на функцию ЩЖ у исходно эутиреоидных пациентов[93]

Тест	Продолжительность лечения	
	До 3 месяцев	Более 3 месяцев
Т4 (св.Т4)	Умеренно повышен	Сохраняется повышенным до 40% от исходного уровня, может быть на верхней границе нормы
Т3 (св.Т3)	Снижен, обычно до нижней границы нормы	Остается пониженным, или чуть ниже нижней границы нормы
ТТГ	Непродолжительно повышается (до 20 мЕд/л)	Нормальный, но могут быть периоды повышения или снижения
Реверсивный Т3 (rТ3)	Повышен	Повышен

Уровень ТТГ на фоне лечения амиодароном в первые дни повышается, редко достигая уровня выше 20 мЕд/л, а в последующие 1-3 месяца постепенно снижается к исходным значениям или даже чуть ниже исходного уровня. Повышение ТТГ происходит не только из-за эффекта Вольфа-Чайкова, но и вследствие подавления амиодароном конверсии Т4 в Т3 непосредственно в гипофизе, приводящем к снижению в нем концентрации Т3, в ответ на что и повышается ТТГ. Кроме того, амиодарон и его метаболит дез-

этиламиодарон из-за структурного сходства с тиреоидными гормонами, конкурентно связываются с их рецепторами в клетках-мишенях, обуславливая развитие «местного» гипотиреоза, что также ведет к повышению уровня ТТГ. Уровень ТТГ снижается через несколько недель после того, как возрастающей концентрации Т4 становится достаточно для преодоления частичной блокады продукции Т3. Таким образом, диагностика гипо- или гипертиреоза на фоне приема амиодарона не может основываться лишь на отклонении уровня ТТГ от нормы. Длительный прием амиодарона (более 3 месяцев) у клинически эутиреоидных пациентов обычно ассоциируется с высококонормальным или повышенным Т4 и св.Т4, низкоконормальным Т3 и св.Т3, низкоконормальным ТТГ и повышенным гТ3.

5.4.4. Как должны наблюдаться пациенты, принимающие амиодарон?

Функция ЩЖ у пациентов, принимающих амиодарон, должна оцениваться каждые 3-6 месяцев в течение первого года его приема, а затем при стабильном состоянии - 1-2 раза в год. На рис. 2 представлена схема наблюдения за пациентами, принимающими амиодарон. Перед назначением амиодарона пациентам рекомендуется провести УЗИ ЩЖ и исследовать уровень ТТГ, св.Т4, АТ-ТПО для исключения исходных функциональных нарушений ЩЖ и оценки риска их развития на фоне его приема. В реальной клинической практике лабораторную диагностику функции ЩЖ до начала приема амиодарона часто провести не удается. А если учесть, что прием амиодарона ассоциируется с колебаниями уровня ТТГ от повышенного до сниженного, а клинические проявления АМИГ и АМИТ могут быть минимальными, при дальнейшем мониторинге функции ЩЖ в первые месяцы его приема у клинически нестабильных пациентов для исключения тиреотоксикоза следует сразу контролировать все 3 гормона (ТТГ, св.Т4, св.Т3), а для исключения гипотиреоза - ТТГ и св.Т4. В последующем у клинически стабильных пациентов достаточно контролировать только уровень ТТГ, а дополнительное исследование уровня св.Т4 и св.Т3 проводить только при отклонении ТТГ от нормы.

5.4.5. Как диагностируется и лечится гипотиреоз?

Диагноз АМИГ устанавливается при снижении св.Т4 и постепенном повышении ТТГ (обычно - более 20 мЕд/л). При этом снижение св.Т3 не может рассматриваться как маркер гипотиреоза, так как является закономерным лабораторным феноменом у эутиреоидных лиц, принимающих амиодарон. Клинические проявления АМИГ могут быть минимальными или даже отсутствовать. Возможна спонтанная ремиссия гипотиреоза, особенно у лиц без аутоиммунных заболеваний ЩЖ. У пациентов с отсутствием исходной патологии ЩЖ прекращение приема амиодарона приводит к восстановлению эутиреоза в последующие 2-4 месяца и, если этого не происходит, проводится заместительная терапия L-Т4. Если повышение ТТГ сочетается с повышенным уровнем АТ-ТПО, целесообразно сразу начинать лечение L-Т4. Если амиодарон не может быть отменен, то лечение АМИГ проводится на фоне про-

должения его приема с добавлением L-Т4 с минимальной дозы 12,5-25 мкг/сутки и ежемесячным ее увеличением. Цель терапии L-Т4 - уменьшение симптомов гипотиреоза и удержание уровня ТТГ ближе к верхней границе нормы.

Повышение уровня ТТГ, сохраняющееся после 3 месяцев терапии амиодароном, предполагает развитие субклинического АМИГ. Следует помнить, что длительный прием амиодарона характеризуется повышенным или высококонормальным уровнем св.Т4, поэтому уровень св.Т4 в среднем диапазоне нормальных значений при повышенном ТТГ может свидетельствовать о субклиническом АМИГ. Показанием к назначению терапии L-Т4 у пациентов с ССЗ при субклиническом АМИГ является уровень ТТГ > 10 мЕд/л (по данным зарубежных авторов [93] - выше 20 мЕд/л) или наличие дислипидемии, или повышение титра АТ-ТПО, или наличие клинических признаков гипотиреоза. При отсутствии этих симптомов рекомендуется повторить исследование ТТГ через 6 недель, а затем - каждые 3 месяца для исключения развития манифестного гипотиреоза.

5.4.6. Как диагностируется тиреотоксикоз?

Маркером АМИТ, в том числе и у пациентов с синдромом эутиреоидной слабости [32], является повышение уровня св.Т3 в сочетании со сниженным ТТГ. Снижение уровня ТТГ в сочетании с высококонормальным или умеренно повышенным св.Т4 и низкоконормальным или низким св.Т3 возможно при развитии субклинического АМИТ, который необходимо дифференцировать с синдромом эутиреоидной патологии, для чего клинически эутиреоидным пациентам рекомендуется повторить исследование гормонов через 6 недель и, если пациент стабилен, а ТТГ сохраняется низким, субклинический АМИТ можно считать подтвержденным.

В отличие от АМИГ, клинические проявления которого обычно не выражены, развитие АМИТ может иметь драматические последствия. Начинается тиреотоксикоз часто внезапно. Однако, иногда диагностика АМИТ может быть затруднена из-за невыраженности клинических проявлений тиреотоксикоза вследствие антиадренергических свойств самого амиодарона, а также - вследствие развития относительного тканевого гипотиреоза, обусловленного ингибированием амиодароном процесса конверсии Т4 в Т3 (а именно действие Т3 и проявляется клиническими симптомами тиреотоксикоза). У пациентов, длительно принимающих амиодарон, свидетельствовать о развитии АМИТ может появление или возобновление наджелудочковых аритмий, а также - появление симптомов кардиальной декомпенсации (синусовая тахикардия, желудочковая тахикардия, стенокардия, сердечная недостаточность). В то же время, вместо кардиальных симптомов, у пациентов могут присутствовать такие проявления тиреотоксикоза, как потеря веса, тремор, мышечная слабость, субфебрилитет, тревога или увеличение ЩЖ.

Выделяют 2 типа АМИТ. АМИТ 1 типа развивается при наличии тиреоидной патологии, он чаще регистрируется в регионах с дефицитом йода. У этих больных происходит неконтролируемый избыточный

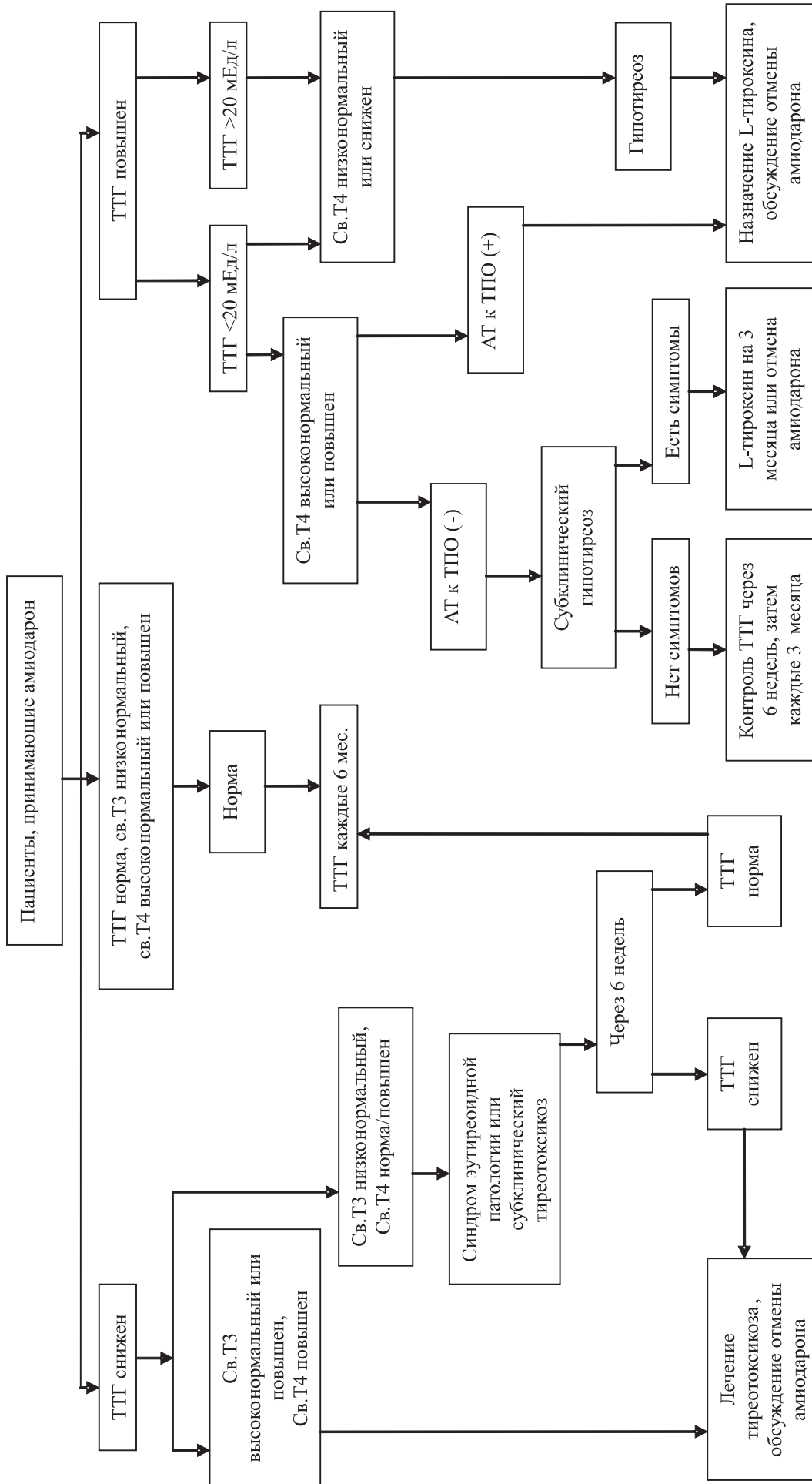


Рис. 2. Мониторинг тиреодной функции у пациентов, принимающих амиодарон (модификация Ньюман1998).

синтез тиреоидных гормонов автономно функционирующими участками тиреоидной ткани в ответ на избыток поступившего с амиодароном йода (феномен «йодбазедов»). АмИТ 1 типа обычно развивается через несколько месяцев/лет от начала лечения, или уже после прекращения приема амиодарона. АмИТ 2 типа характерен для лиц без предшествующей патологии ЩЖ и является результатом деструктивного тиреоидита, развивающегося вследствие непосредственного цитотоксического эффекта самого амиодарона на тиреоциты, в результате чего в кровотоке высвобождается избыточное количество гормонов ЩЖ. АмИТ 2 типа может развиваться в любое время от начала лечения амиодароном, часто характеризуясь быстрым (в течение нескольких дней) появлением и нарастанием симптомов тиреотоксикоза. Возможны смешанные варианты течения АмИТ. Критерии дифференциальной диагностики между типами АмИТ представлены в табл. 2. Наличие предшествующих болезней ЩЖ, таких как эутиреоидный УКЗ/МУКЗ, болезнь Грейвса (клинически - увеличение ЩЖ, экзофтальм; по УЗИ - увеличение объема ЩЖ, гипоехогенность, узлы) свидетельствует в пользу АмИТ 1 типа.

Цветовое доплеровское картирование ЩЖ считается лучшим методом для быстрой и ранней диагностики типа АмИТ. Интенсивность кровотока делится на 4 варианта: 0 - отсутствие кровоснабжения, что свидетельствует о деструкции ЩЖ; 1 - неравномерность и неоднородность паренхиматозного кровотока; 2 - диффузное, гомогенное распределение усиленного кровотока, характерное для ДТЗ; 3 - значительно увеличенный кровоток и диффузное гомогенное его распределение. Вариант 0 ассоциируется со 2 типом АмИТ, остальные - с 1 типом. Повышенный титр АТ-ТПО свидетельствует в пользу 1 типа (вероятное латентное течение ДТЗ), однако отсутствие АТ-ТПО не исключает наличия АмИТ 1 типа, так как при МУТЗ и у 30% пациентов с типичным ДТЗ тиреоидные АТ могут не определяться.

На фоне избыточного содержания йода в организме, обусловленного приемом амиодарона, поглощение I^{131} ЩЖ снижается или прекращается даже при отсутствии деструктивного тиреоидита («блокированная ЩЖ»), что представляет трудности для диагностики

тиреотоксикоза как 1, так и 2 типа. Тем не менее, при наличии клинических симптомов тиреотоксикоза снижение захвата РФП $<1\%$ считается признаком АмИТ 2 типа, а его поглощение $>3\%$ или выявление зон активного накопления - признаком АмИТ 1 типа. Нормальные значения I^{131} -поглощения ЩЖ через 24 часа от введения РФП составляют 10-45% [106]. Повышение уровня интерлейкина-6 (двукратное превышение верхней границы нормы) считается маркером деструкции ЩЖ и характерно для АмИТ 2 типа, однако его повышение часто сопутствует и другим заболеваниям (подострый тиреоидит, ДТЗ, нетиреоидные болезни, ХСН), что ограничивает его диагностическую значимость для распознавания типов АмИТ.

5.4.7. Надо ли прекращать прием амиодарона в случае развития тиреотоксикоза?

Рандомизированные клинические исследования (РКИ), оценивающие эффект прекращения терапии амиодароном у пациентов с АмИТ, не проводились. Результаты отдельных работ демонстрируют отсутствие различий между группами прекращения и продолжения приема амиодарона как в общей дозе тиамазола, восстанавливающей эутиреоз, так и в темпах нормализации лабораторных анализов и выздоровления от АмИТ [96]. Учитывая длительный период полувыведения амиодарона, следует иметь в виду, что симптомы тиреотоксикоза при его отмене будут сохраняться еще несколько месяцев. Более того, при отмене амиодарона возможно ухудшение симптомов тиреотоксикоза вследствие прекращения его антиадренергических и вызывающих тканевой гипотиреоз влияний. В связи с этим, в случаях, когда прием амиодарона считается жизненно необходимым и нет другой альтернативы, его прием может быть продолжен на все время лечения тиреотоксикоза.

Если решено возобновить прием амиодарона у пациента, у которого раньше на его прием развивался тиреотоксикоз, считается предпочтительным предварительно провести лечение I^{131} .

5.4.8. Когда начинать и как лечить тиреотоксикоз?

По мнению зарубежных авторов [47, 93], пациенты с легкой формой АмИТ (наличие только лабораторных признаков тиреотоксикоза без его клини-

Таблица 2.

Дифференциальная диагностика между типами амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза [47] с модификацией

Признаки	1 тип	2 тип
Патогенетический механизм	Избыточный синтез тиреоидных гормонов	Избыточное высвобождение тиреоидных гормонов из-за деструкции тиреоцитов
Зоб (узловой или диффузный)	Есть	Чаще нет
Варианты кровоснабжения при доплер-УЗИ	1 - 4	0
АТ-ТПО (2-кратное превышение верхней границы нормы)	Может быть	Как правило, отсутствуют
Поглощение радиофармпрепарата при скинтиграфии	В норме или повышено ($> 3\%$)	Снижено ($< 1\%$)
Положительный эффект лечения	Тиреостатики	Глюкокортикостероиды

ческих проявлений, без ухудшения течения аритмий, стенокардии, сердечной недостаточности) подлежат динамическому наблюдению, и если через 4-6 недель снижение ТТГ и повышение/высоконормальный св.Т3 сохраняются - начинается медикаментозное лечение тиреотоксикоза. Для отечественных исследователей развитие АмИТ (как манифестного, так и субклинического) служило показанием к началу терапии тиреотоксикоза с момента его выявления, так как сопровождалось ухудшением течения исходной аритмии [12, 13]. Хотя при легких формах АмИТ в 20% случаев возможна его спонтанная ремиссия [57, 93], обычно лечение АмИТ представляет существенные трудности, особенно если тип тиреотоксикоза не уточнен. Лечение 1 и 2 типов АмИТ отличается.

АмИТ 1 типа лечится назначением тиреостатиков: тионамид (метимазол) в дозе 30-40 мг/сут или пропилтиоурацил в дозе 200-300 мг/сут (при тяжелом тиреотоксикозе дозы могут быть увеличены до 60 мг/сут для тиамазола и до 800 мг/сут для пропилтиоурацила). Для быстрого достижения терапевтического эффекта в комбинации с тионамидом может использоваться перхлорат калия в дозе не более 1000 мг/сут в течение 30 дней с последующей отменой или снижением дозы, но в Российской Федерации этот препарат отсутствует. Снижение дозы тиреостатика проводится через 6-12 недель под контролем уровня св.Т3, а общая продолжительность лечения составляет не менее 3-6 месяцев, при этом лишь у меньшинства пациентов с МУТЗ и ДТЗ удается добиться эутиреоза.

АмИТ 2 типа обычно длится от нескольких недель до нескольких месяцев и лечится ГКС, оказывающими противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффекты (преднизолон 20-40 мг/сутки с увеличением дозы до 60-80 мг/сутки при тяжелом тиреотоксикозе, или дексаметазон 3-6 мг/день). Клинический и биохимический эффект от приема ГКС появляется через неделю, после чего лечение продолжают до 3 и более месяцев до исчезновения симптомов. Рекомендуется снижение дозы ГКС после нормализации уровня св.Т4. В одном небольшом исследовании с целью лечения 2 типа АмИТ дополнительно к преднизолону использовался литий в дозе 800 мг/сутки, обладающий способностью подавлять секрецию тиреоидных гормонов, высвобождение гормонов из ЩЖ и снижать захват йода ЩЖ [56].

Несмотря на проводимое лечение, течение АмИТ может ухудшаться. При 1 типе это возможно при одновременном развитии АмИТ 2 типа, поэтому к лечению следует добавить ГКС. При 2 типе ухудшение течения возможно при снижении дозы ГКС, в этом случае его дозу вновь надо увеличить. В связи со сложностями дифференциальной диагностики между 1 и 2 типом АмИТ, с целью получения быстрого клинического эффекта у пациентов с выраженными клиническими проявлениями тиреотоксикоза эмпирически часто используется комбинация тиреостатика и ГКС. Считается, что ГКС могут быть использованы всем пациентам с АмИТ [45].

Независимо от типа АмИТ, тотальная тиреоидэктомия с предварительным назначением бета-адре-

ноблокатора и проведенная под местной анестезией, избавляющая пациента от симптомов тиреотоксикоза и позволяющая безопасно использовать амиодарон, обсуждается в следующих случаях: когда комбинированная терапия ГКС, тионамидом и перхлоратом калия оказывается неэффективной и у тяжелых больных, кому жизненно необходим прием амиодарона. Лечение I^{131} при АмИТ считается малоэффективным, так как ЩЖ оказывается не способной поглощать РФП из-за того, что уже содержит большое количество йода, полученного из амиодарона. Лечение с использованием I^{131} может быть эффективным в редких случаях нормального или повышенного поглощения РФП по результатам радиоизотопного сканирования ЩЖ. Непродолжительный положительный эффект может быть получен при плазмаферезе, который рекомендуется при тяжелом течении АмИТ. Пациенты с АмИТ должны избегать приема грейпфрутового сока, так как он замедляет метаболизм амиодарона. При развитии тиреотоксического криза не рекомендуется использовать аспирин, так как он способствует высвобождению гормонов из связанной с белком формы и, соответственно - повышению уровней св.Т4 и св.Т3.

6. ЭКЗОГЕННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ

Наиболее частая причина экзогенного тиреотоксикоза - ятрогенный тиреотоксикоз, обусловленный приемом избыточной дозы препаратов тиреоидных гормонов. Основными показаниями для назначения препаратов тиреоидных гормонов (в большинстве случаев L-T4) являются гипотиреоз, рак ЩЖ после оперативного лечения, УКЗ/МУКЗ и ДНЗ. При лечении гипотиреоза L-T4 назначается с целью «заместительной» терапии (удержание уровня ТТГ в диапазоне нормальных значений), а в остальных случаях - с целью «супрессивной» терапии (снижение уровня ТТГ ниже нижней границы нормы).

6.1. Заместительная терапия препаратами L-T4 при гипотиреозе [16, 39, 40, 45, 46, 55, 78, 125]

Гипотиреоз оказывает неблагоприятный эффект на сердечнососудистую систему, ассоциируясь с диастолической артериальной гипертензией, эндотелиальной дисфункцией, повышением периферического сосудистого сопротивления и жесткости артерий, а также с такими факторами риска атеросклероза, как гиперхолестеринемия и гипергомоцистеинемия. Восстановление эутиреоза способствует регрессу этих нарушений. Клинические исходы при гипотиреозе не столь драматичны, как при тиреотоксикозе и обычно очевидны лишь у пациентов с длительным анамнезом дефицита тиреоидных гормонов.

Абсолютным показанием к назначению заместительной терапии препаратами L-T4 является манифестный гипотиреоз. Критерием адекватности назначенной дозы L-T4 является достижение и поддержание ТТГ в пределах нормальных значений. Полная заместительная доза L-T4 составляет в среднем 1,6 мкг/кг в сутки для взрослых, для пожилых - 1,0 мкг/кг. Стандартное титрование предполагает начало с 50-100 мкг/сутки с увеличением на 25 мкг/сутки каждые 6-8 недель до

достижения целевых значений ТТГ, при этом у лиц до 50 лет без тяжелой сопутствующей патологии полная заместительная доза может быть назначена сразу. Хотя и считается, что у пациентов с явной или скрытой ИБС начало терапии L-T4 может спровоцировать или ухудшить течение стенокардии, происходит это не более чем у 20%, а у остальных клиническое течение ИБС не меняется или улучшается [35]. Тем не менее, у пациентов с ИБС, а также у пожилых пациентов рекомендуется начинать лечение L-T4 с низкой дозы (12,5-25 мкг/сутки), увеличивая ее на 12,5-25 мкг/сутки каждые 6-8 недель. До 40% пациентов с исходной стенокардией не могут переносить полную заместительную дозу L-T4 [122], в этих случаях компромиссной может быть признана та доза, которая смягчает симптоматику гипотиреоза, не ухудшая течение ССЗ. Если со стенокардией не удастся справиться, несмотря на осторожное титрование дозы L-T4 и адекватную медикаментозную терапию ИБС, пациент должен быть направлен на хирургическую реваскуляризацию миокарда, поскольку летальность и смертность при аортокоронарном шунтировании и чрескожных вмешательствах у лиц с гипотиреозом не выше, чем при эутиреозе.

У пациентов с субклиническим гипотиреозом заместительная терапия L-T4, хотя и оказывает благоприятные эффекты на сердечно-сосудистую систему, но, по данным метаанализа 12-ти РКИ, не способствует улучшению выживаемости или снижению сердечно-сосудистой смертности [129]. Показанием к назначению L-T4 при субклиническом тиреотоксикозе считаются: беременность, повышение атерогенных фракций липопротеинов и/или холестерина и уровень ТТГ выше 10 мЕд/л.

Период полувыведения L-T4 составляет 1 неделю, его назначение 1 раз в день является вполне достаточным для удержания стабильного уровня. Устойчивая концентрация достигается по прошествии 3-5 периодов полувыведения (3-5 недель) и только через этот промежуток времени имеет смысл оценивать эффективность лечения и менять дозу препарата. Учитывая, что уровень ТТГ в ответ на изменение концентрации T4 происходит не ранее, чем через 6-8 недель, то оценивать уровень ТТГ целесообразно только спустя 6-8 недель после изменения дозы L-T4. После нормализации уровня ТТГ в дальнейшем на подобранной дозе L-T4 целесообразно контролировать уровень ТТГ 1 раз в год. В случае одновременного исследования ТТГ и св.Т4, парадоксальное повышение уровня св.Т4 при высоком ТТГ может свидетельствовать о низкой приверженности пациента к лечению, когда пропущенная доза препарата принимается непосредственно перед забором крови, что приводит к закономерному повышению сывороточной концентрации св.Т4 (приблизительно на 13% от исходного уровня), которое обычно регистрируется в первые 9 часов после приема L-T4.

Если при заборе крови на ТТГ не имеет значения, когда пациент принял L-T4, то при исследовании уровня св.Т4 кровь должна забираться натощак, в одно и то же время и как минимум через 4 часа после приема других препаратов или витаминов, так как многие из них влияют на абсорбцию и метаболизм T4 (особенно

- холестирамин, сульфат железа, соевый белок, антациды, антикоагулянты, рифампицин).

6.2. Артифициальный тиреотоксикоз [61, 124, 125]

Тиреотоксикоз, вызванный самоназначением гормонов ЩЖ, называется «артифициальным». Свой вклад в распространение этого самоназначения внес доктор D.Wilson из Флориды, который в 1990 году на своем сайте в Интернете описал и назвал своим именем комплекс неспецифических симптомов (прибавка в весе, сонливость, снижение температуры тела и пр.) при нормальном уровне ТТГ и тиреоидных гормонов. Расценивая их как проявление гипотиреоза, он предложил лечить это состояние трийодтиронином. В ответ на это последовало официальное заявление Американской Тиреологической Ассоциации, в котором подчеркивается, что ни «синдром Уилсона», ни, особенно, назначение при таком состоянии терапии T3 не имеет под собой никакой научной базы [29]. Отечественными эквивалентами «синдрома Уилсона» являются: постановка диагноза гипотиреоза «по клинике», «собственные нормативы» ТТГ для отдельных лабораторий, трактовка термина субклинический гипотиреоз, как состояния, при котором «есть клиника, но еще нет лабораторных сдвигов», назначение L-T4 с целью лечения зоба вслепую, без предварительного проведения гормональных исследований.

Клиническая картина будет зависеть от количества и продолжительности приема гормонов ЩЖ. Среди лиц с артифициальным тиреотоксикозом часто бывают медики, или те, кому L-T4 назначен обоснованно, но они принимают его в избыточных дозах. Преднамеренный (иногда - тайный) прием тиреоидных гормонов часто является проявлением психических нарушений, что представляет серьезные трудности для лечения, так как эти пациенты рефрактерны к советам врачей, в то время как клинические проявления тиреотоксикоза у них могут быть очень серьезными: похудание, слабость, сердечные аритмии и сердечная недостаточность. При приеме L-T4 сывороточный уровень св.Т4 повышается диспропорционально уровню св.Т3, но может быть и снижен, если в качестве принимаемого препарата используется T3. Накопление РФП ЩЖ и уровень сывороточного тиреоглобулина снижаются. Неизвестно, какая стратегия в этих случаях является эффективной. Рекомендуется настойчивое объяснение пациенту неблагоприятных медицинских последствий приема тиреоидных гормонов и, если это возможно, постепенное снижение их дозы. Некоторые могут принимать гормоны ЩЖ, не зная об этом, когда используют биодобавки в качестве средства для похудения.

6.3. L-T4 при лечении узлового зоба и дифференцированного рака ЩЖ [6, 19, 26, 51, 55, 71, 72]

Узлом называется участок ЩЖ, который пальпаторно или при УЗИ отличается от ближайшей паренхимы ЩЖ. Распространенность узлов ЩЖ в популяции по данным УЗИ составляет 20-76%, а их выявление при аутопсии у лиц без анамнеза болезней ЩЖ - 50%. Клиническое значение имеют узлы диаметром более 1 см. Более мелкие узлы называются случайно выяв-

ленными образованиями или «инсиденталомами» и значение для прогноза имеют лишь в случае наличия клинических или УЗ-признаков, подозрительных на их злокачественность. Клиническими признаками вероятной злокачественности узла являются: анамнез радиационного воздействия на область головы и шеи; рак ЩЖ у близких родственников; возраст < 20 лет или > 70 лет; мужской пол; быстрорастущий узел (увеличение диаметра на 20% + увеличение диаметра в 2 или более измерениях не < 2 мм за ближайшие 6 месяцев; или увеличение объема на 15% и более); плотные и твердые при пальпации узлы; цервикальная лимфоаденопатия; фиксированные узлы; стойкая охриплость голоса, дисфагия, одышка. Дифференциальная УЗИ-диагностика доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ представлена в табл. 3.

Наличие указанных клинических и/или УЗ-признаков вероятной злокачественности является показанием к тонкоигольной пункционной биопсии узла, независимо от его размеров. При их отсутствии - пункционная биопсия должна проводиться только пациентам с диаметром узлов более 1 см, а лица с инсиденталомами подлежат динамическому наблюдению с УЗИ-контролем через 6-18 месяцев, так как до сих пор остается неясным, является ли их наличие заболеванием. Несмотря на то, что выявляемость малигнизации при узловом зобе составляет около 3-5% и не зависит от размеров узла, по мнению G.H.Tan et al. [119] «у большинства пациентов с непальпируемым тиреоидными образованиями риск клинически злокачественного заболевания низок». При выявлении рака в инсиденталоме, только 1 из 15 прогрессирует до клинической стадии рака, остальные остаются клинически незначимыми на протяжении всей жизни [71]. В соответствии с международными стандартами, результат пункционной биопсии узла ЩЖ должен быть описан одним из 4 вариантов, указанных в табл. 4.

Доброкачественные образования подлежат динамическому наблюдению, злокачественные и подозрительные - оперативному лечению и последующей абляции остатка ЩЖ радиоактивным йодом - ^{131}I , а неинформативные - перепроверке результата повторной пункцией ЩЖ. Если описание варианта биопсии не соответствует формулировкам, указанным в табл. 4, результат биопсии должен считаться неинформативным.

6.3.1. L-T4 при узловом и многоузловым коллоидном эутиреоидном зобе

Многие годы с целью лечения УКЗ/МУКЗ использовалась супрессивная терапия L-T4, считавшаяся эффективной в отношении уменьшения размеров и даже исчезновения узлов ЩЖ. Однако, на основании результатов РКИ [99, 132], последними эндокринологическими руководствами

[26, 51, 71] ТТГ-супрессивная терапия УКЗ/МУКЗ не рекомендуется в связи с ее низкой эффективностью и неблагоприятными эффектами на костную ткань и сердечно-сосудистую систему. По мнению E.N.Pearce et al. [102]: «ТТГ-супрессивная терапия не показана большинству пациентов с доброкачественными узлами ЩЖ. Если ТТГ-супрессивная терапия используется, ее возможные неблагоприятные эффекты должны быть минимизированы применением минимальной дозы L-T4, позволяющей снизить ТТГ до низкого, но определяемого уровня, а в случае отсутствия явного терапевтического эффекта в течение 6-12 месяцев его приема, она должна быть прекращена». Тем не менее, не только российские, но и 50-70% эндокринологов Европы и Северной Америки продолжают использовать длительную (более 1 года) ТТГ-супрессивную терапию УКЗ/МУКЗ [71]. Также не рекомендуется назначение L-T4 после резекции части ЩЖ, проведенной по поводу УКЗ/МУКЗ. J.Feldkamp et al. [59] считают, что эффект йодопротекции после резекции ЩЖ по поводу УКЗ сопоставим с эффектом L-T4.

6.3.2. L-T4 при раке щитовидной железы

Повышение ТТГ через активацию рецепторов к ТТГ на мембране тироцита и систему тиреоид-специфических белков способствует росту раковых клеток. Подавление ТТГ используется для снижения риска рецидива рака после предварительно прове-

Таблица 3.

Дифференциальная диагностика узлов щитовидной железы по данным УЗИ

Признаки	Доброкачественный	Злокачественный
Эхогенность	Норма, повышена	Снижена
Кальцификаты	Крупные	Мелкие
Ореол (halo)	Четкий, тонкий	Нет, нечеткий
Край	Ровный	Неровный
Инвазивный рост	Нет	Есть
Региональная лимфоаденопатия	Нет	Есть
Кровоснабжение внутри узла	Нет, снижено	Повышено, хаотичное

Таблица 4.

Варианты описания результата пункционной биопсии узла щитовидной железы

Вариант биопсии (частота выявления в %)	Цитологическая характеристика
Доброкачественные: 53-90% (69%)	Коллоидный пролиферирующий зоб, АИТ, кисты, макрофолликулярная аденома, гранулематозный тиреоидит, доброкачественные кисты
Злокачественные: 1-10% (4%)	Папиллярная карцинома, фолликулярная карцинома, медуллярная карцинома, анапластическая карцинома, лимфома, метастазы в ЩЖ
Подозрительные: 5-23% (10%)	Фолликулярная неоплазия
Неинформативные: 15-20% (17%)	Недостаточно тиреоцитов (<6 групп, <10 клеток в каждой группе), кровь, пенные клетки, жидкое содержимое кист

денной тотальной/субтотальной тиреоидэктомии и последующей аблации остатка ЩЖ ¹³¹I. Удаление части ЩЖ по сравнению с тотальной тиреоидэктомией лишает возможности проведения адекватного контроля за потенциальным метастазированием и назначения терапии ¹³¹I.

Обычная супрессивная доза L-T4 для профилактики рецидива дифференцированного рака ЩЖ составляет около 2,1 мкг/кг в сутки. Важно индивидуализировать степень подавления ТТГ в зависимости от возраста пациентов и их клинического состояния, так как экзогенный субклинический тиреотоксикоз является фактором риска развития остеопороза и кардиальных осложнений. Подавление ТТГ ниже 0,1 мЕд/л рекомендуется для пациентов высокого риска, в то время как для пациентов низкого риска целевой уровень ТТГ составляет 0,1-0,5 мЕд/л. К пациентам высокого риска относятся больные с макроскопической инвазией опухоли в окружающие ткани; неполной резекцией опухоли; отдаленными метастазами и участками накопления ¹³¹I вне ложа ЩЖ при проведении полного сканирования тела после хирургического лечения и радиоактивной аблации остатка. К пациентам низкого риска относятся больные с отсутствием как локальных, так и отдаленных метастазов; у которых удалены все макроскопические опухоли; отсутствует инвазия опухоли в местные ткани; с неагрессивными опухолями; отсутствием накопления ¹³¹I вне ложа ЩЖ при проведении первого полного сканирования тела после хирургического лечения и радиоактивной аблации остатка. При медуллярной карциноме после тиреоидэктомии и лечения ¹³¹I достаточно заместительной, а не супрессивной дозы L-T4.

При последующем наблюдении, когда уровень тиреоглобулина (наиболее информативного маркера рецидива папиллярного и фолликулярного рака ЩЖ) в сыворотке не определяется, а рецидивы рака ЩЖ в течение 5-10 лет после тиреоидэктомии отсутствуют, возможно снижение дозы L-T4 до низконормального уровня ТТГ. Удаление части ЩЖ вместо тотальной тиреоидэктомии обрекает пациента на пожизненный прием супрессивной дозы L-T4.

6.4. L-T4 при лечении диффузного эутиреоидного (нетоксического) зоба

Цель супрессивной терапии L-4 при ДНЗ - уменьшение объема ЩЖ. Эффективность супрессивной терапии зависит от степени снижения ТТГ: чем ниже ТТГ, тем больше эффект. Обычно уменьшение объема ЩЖ на 15-40% происходит через 3 месяца лечения. Если учесть, что для сохранения эффекта лечение L-T4 должно проводиться длительно, иначе размеры зоба возвращаются к исходным, а низкий ТТГ ассоциируется с развитием остеопороза и сердечно-сосудистых осложнений, то супрессивная терапия L-T4 может быть рекомендована только молодым лицам с небольшим эндемическим зобом [71]. Даже в этом случае основным методом лечения ДНЗ является назначение йодида калия в дозе около 200 мкг в день. В РКИ показано, что на фоне терапии йодидом калия за первые 6 месяцев объем ЩЖ в среднем уменьшается на 30% [20]. В регионах с достаточным потреблением йода

супрессивная терапия L-T4 не способствует сокращению размеров зоба и считается неэффективной [55].

6.5. Может ли L-T4 в заместительной дозе провоцировать или ухудшать течение ФП?

Хотя прием L-T4, независимо от уровня ТТГ (нормальный или сниженный), ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций по поводу обострения ИБС у пациентов в возрасте до 65 лет [40], литературные данные о возможном неблагоприятном эффекте заместительной дозы L-T4 на течение ФП отсутствуют. По нашим немногочисленным наблюдениям, при целенаправленном опросе пациентов с ФП, получающих L-T4 в дозах, не приводящих к снижению ТТГ, 88% отмечали возникновение пароксизмов или учащение рецидивов ФП в первые дни после назначения или увеличения дозы L-T4, а его отмена или уменьшение дозы приводило к урежению пароксизмов ФП [1]. Однако, эти данные требуют подтверждения в специально спланированных исследованиях, тем более что опубликованы работы, в которых назначение L-T4 с целью лечения ХСН у пациентов с ССЗ не приводило к появлению аритмий. Так, назначение L-T4 в дозе 100 мкг/сутки в течение 3 месяцев улучшало сократительную функцию левого желудочка у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, не вызывая неблагоприятных эффектов, несмотря на повышение уровня T4 и снижение ТТГ, сохраняющихся в диапазоне нормальных значений [90]. В исследовании X.Z.Lu et al. [84] у эутиреоидных пациентов с ХСН 3-4 функционального класса, обусловленной дилатационной или ишемической кардиомиопатией, назначение 100 мкг/сутки L-T4 в течение 1 месяца также улучшало сократительную функцию миокарда, не вызывая тиреотоксикоза, хорошо переносилось пациентами, не сопровождалось появлением аритмий и ишемии миокарда.

7. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ТИРЕОТОКСИКОЗОМ [45, 58, 76, 101]

7.1. Обязательно ли проводить УЗИ ЩЖ всем пациентам с ФП?

Считается, что УЗИ ЩЖ у пациентов с ФП без клинических признаков и предшествующего анамнеза тиреоидных болезней следует проводить только при отклонении ТТГ от нормы. Но если учесть, что узлы ЩЖ диаметром 1 см и более встречаются у 38% пациентов с ФП [36], а каждый третий кардиолог при недавно возникшей ФП назначает амиодарон [133], то мнение тех исследователей, которые считают проведение УЗИ ЩЖ всем пациентам с ФП обязательным [36, 117], выглядит вполне обоснованным.

7.2. Лечение тиреотоксической ФП

ФП при гипертиреозах считается обратимым явлением и основными целями лечения в этих случаях являются достижение эутиреоза, нормосистолии и предупреждение эмболических осложнений [5, 66]. Начальная тактика ведения пациентов с ФП и выявленным гипертиреозом заключается в контроле ЧСС и назначении антитиреоидной терапии настолько быстро, насколько это возможно [113], особенно при наличии

симптомов стенокардии и сердечной недостаточности. Цель терапии в условиях экстренного отделения - урежение ЧСС и купирование связанных с тахикардией кардиальных симптомов. Выбор препарата, урежающего ЧСС, проводится с учетом сопутствующих состояний. Для урежения ЧСС используются бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция и дигоксин.

Препаратами выбора являются бета-адреноблокаторы, которые могут уменьшить такие проявления тиреотоксикоза, как тремор и возбуждение. Они могут использоваться и при наличии застойной сердечной недостаточности, если ее вероятной причиной явилась тахикардия. Необходимо учитывать возможность развития на фоне их введения гипотонии, брадикардии и ухудшения симптомов ХСН. Вводимые дозы бета-адреноблокаторов обычно превышают привычные из-за повышенного плазменного клиренса, обусловленного гипертиреозом. Пропранолол имеет преимущества в использовании из-за способности тормозить конверсию Т4 в Т3 в периферических тканях. Однако этот эффект является незначительным, в связи с чем могут использоваться и кардиоселективные бета-адреноблокаторы с более длительным периодом полувыведения. У части пациентов с тиреотоксикозом (как и в целом у лиц с застойной сердечной недостаточностью) из-за плохой переносимости полноразовой дозы бета-адреноблокаторов, лечение начинается с короткодействующих бета-адреноблокаторов, которые назначаются в низких дозах в сочетании с классическими препаратами, используемыми для лечения ХСН, включая диуретики. При СР адекватной дозой бета-адреноблокатора считается та, которая снижает ЧСС на 10-15% от исходной.

Антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил) обычно назначаются для длительного контроля ЧСС пациентам, кому противопоказано назначение бета-адреноблокаторов. Их внутривенное введение должно проводиться с большой осторожностью из-за возможности выраженных гипотензивных реакций. Тиреотоксическая ФП обычно резистентна к назначению дигоксина и требует его использования в более высоких дозах, что повышает риск развития токсических эффектов. Несмотря на эти ограничения, дигоксин может быть рекомендован при наличии противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция, а также у пациентов с симптомами сердечной недостаточности. Амиодарон с целью урежения ЧСС при тиреотоксикозе должен назначаться только в случаях, когда нет других альтернатив, при этом его необходимо комбинировать с тиреостатиком. Следует помнить, что при неизвестной продолжительности аритмии его назначение с целью контроля ЧСС может привести к раннему восстановлению СР, что нежелательно в связи с опасностью развития эмболических осложнений.

Для лечения тиреотоксикоза, обусловленного ДТЗ или МУТЗ, сначала назначаются тиреостатические препараты, а после достижения эутиреоза в связи с высоким риском рецидива тиреотоксикоза и, соответственно - ФП, должно проводиться лечение ¹³¹I или

хирургическое лечение. В целом, тиреостатики назначаются на 4-8 недель, а за 3-5 дней до терапии ¹³¹I они отменяются и затем вновь могут быть назначены через неделю, пока не проявится терапевтический эффект ¹³¹I. Еще более быстро симптомы тиреотоксикоза могут быть купированы назначением неорганического йода (раствор Люголя по 10 капель 3 раза в день), который быстро подавляет секрецию Т4 и Т3, но перед его приемом для профилактики тиреотоксического криза хотя бы однократно должен быть назначен тиреостатик. Назначение неорганического йода (на 3-5 дней) одновременно с тиреостатической терапией должно быть обсуждено у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или стенокардией, которым необходимо быстрое достижение нормосистолии.

В соответствии с современными руководствами по ведению пациентов с ФП [5, 66], решение о восстановлении и удержании СР у пациентов с ФП должно обсуждаться только при достижении эутиреоза. Это объясняется как склонностью недавно возникшей ФП к спонтанной конверсии в СР [53], так и высоким риском рецидива аритмии после восстановления СР при сохраняющемся тиреотоксикозе [91]. Данные проспективных исследований об эффективности и безопасности антиаритмической терапии при тиреотоксической ФП в настоящее время отсутствуют [97], а заключение о безуспешности антиаритмической терапии при сохраняющемся тиреотоксикозе основано на результатах наблюдательных исследований, проведенных много лет назад [27, 54]. Наверное, именно поэтому продолжают предприниматься попытки использовать купирующую и удерживающую антиаритмическую терапию у пациентов с тиреотоксической ФП [8, 9]. Кроме того, в конкретных клинических ситуациях взаимосвязь между ФП и выявленным тиреотоксикозом не всегда представляется очевидной [58], особенно при нормосистолии или в случаях, когда тиреотоксикоз (особенно - без выраженных клинических проявлений) развивается у пациентов с уже существующей ранее ФП. Вероятно, в этих случаях возможно продолжение привычной для пациента купирующей и удерживающей СР терапии ФП.

Успешное лечение тиреотоксикоза и восстановление нормальных уровней Т4 и Т3 при устойчивой ФП у пациентов до 60 лет и без структурных болезней сердца ассоциируется со спонтанным восстановлением СР в течение первых 6-16 недель эутиреоидного состояния у 2/3 больных [91]. Н. Takasugi et al. [118] приводят пример спонтанного восстановления СР у 14-летнего подростка через 20 недель после достигнутого эутиреоза. У пожилых лиц, а также при наличии структурных болезней сердца, увеличении левого предсердия или при длительности ФП более 1 года частота спонтанного восстановления СР является низкой, поэтому этим пациентам не ранее, чем через 3-4 месяца после достижения эутиреоза, рекомендуется фармакологическая или электрическая кардиоверсия, после которой у большинства пациентов (>90%) СР сохраняется в последующие 5 и более лет [60]. В исследовании Т. Shimizu et al. [113] даже при значительной продолжительности ФП к моменту восстановления ритма (35,0±29,0 меся-

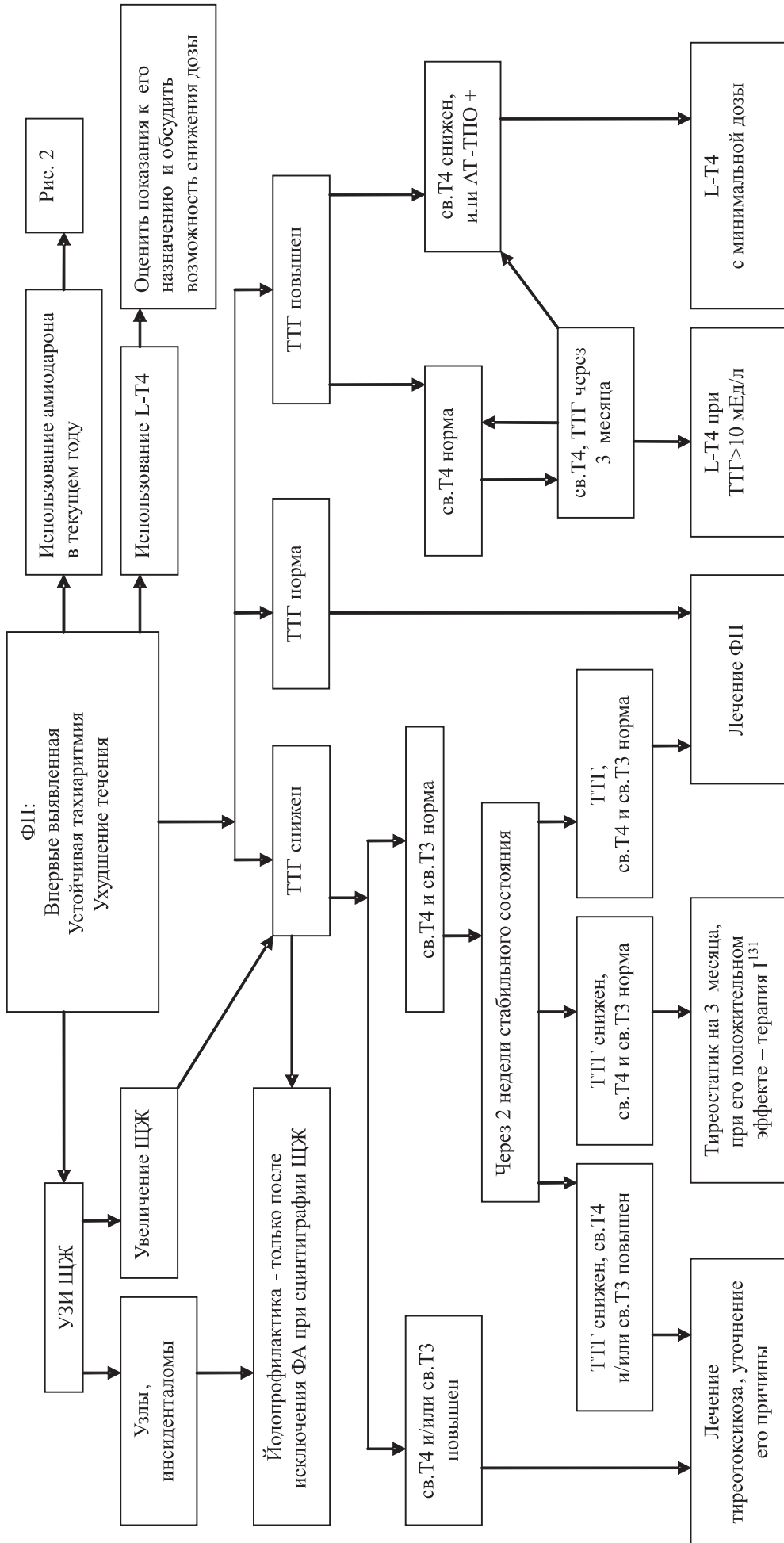


Рис. 3. Наблюдение пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и подозрением на тиреотоксическую дисфункцию, где ЩЖ - щитовидная железа; УЗИ - ультразвуковое исследование; ФА - функциональная автономия; L-Т4 - левотироксин.

цев), через 10 и 14 лет после электрической кардиоверсии ритм оставался синусовым у 57% и 48% пациентов соответственно. Кардиоверсия проводится с той же антикоагулянтной подготовкой, что и у пациентов без тиреотоксикоза (адекватный уровень МНО в течение 3 недель до и 4 недель после кардиоверсии). Продолжение приема дизопирамида (300 мг/сутки) в ближайшие 3 месяца после успешной кардиоверсии способствует лучшему удержанию СР в сравнении с его неиспользованием [92].

Мнение об антитромботической терапии тиреотоксической ФП остается противоречивым [115]. Традиционно она основывается на наличии у пациента известных факторов риска инсульта, независимо от наличия или отсутствия у пациента тиреотоксикоза. Так, в одном из ретроспективных исследований главным предиктором церебральных эмболий у пациентов с тиреотоксической ФП оказался возраст, а не наличие ФП [104]. Наличие любого из независимых факторов риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с тиреотоксической ФП является показанием к назначению непрямых антикоагулянтов [89], в то время как при их отсутствии у молодых пациентов риск кровотечений при использовании непрямых антикоагулянтов может оказаться выше предполагаемой пользы [105]. Большинство эмболических осложнений при тиреотоксической ФП происходит в ранние сроки от выявления тиреотоксикоза [105].

Несмотря на противоречивость суждений и недостаточность данных РКИ о взаимосвязи тиреотоксикоза и тромбоэмболических осложнений, авторы международных рекомендаций по ведению пациентов с ФП [66] считают оправданным назначение варфарина с целью профилактики периферических эмболий всем пациентам с тиреотоксической ФП вплоть

до достижения эутиреоза и купирования проявлений сердечной недостаточности, после чего решение о его назначении принимается в соответствии с общепринятыми принципами антиромботической терапии ФП. Начальная доза варфарина аналогична той, что назначается эутиреоидным лицам, а поддерживающая доза из-за повышенного клиренса витамин-К-зависимых факторов свертывания обычно оказывается более низкой. У тех пациентов, кому не назначен варфарин, антиромботическая терапия проводится аспирином при отсутствии противопоказаний в его использованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с ФП в сочетании с выявленным или ранее диагностированным тиреотоксикозом является сложной и недостаточно изученной клинической проблемой. В большинстве зарубежных руководств указывается, что лечение этих больных должно проводиться преимущественно эндокринологом. Однако существующие реалии показывают, что не только у кардиологов, но и у эндокринологов нет единого представления о тактике их ведения. В результате, пациент оказывается между специалистами, действия которых зачастую несогласованны. Во многом это обусловлено тем, что данные РКИ по этой проблеме или недостаточны, или просто отсутствуют, а большинство рекомендаций основано или на результатах ретроспективных исследований и отдельных клинических наблюдений, или на личном опыте врача и здравом смысле. Надеемся, что представленный материал и предлагаемая нами схема наблюдения (рис. 3), основанная на литературных данных и собственном клиническом опыте, будет способствовать более эффективному ведению этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берестенникова Л.Н., Чумакова Г.А., Тимофеев А.В. Влияние тироксина на течение мерцательной аритмии у больных без тиреотоксикоза. Актуальные вопросы медицины: сборник научных работ / МУЗ «Городская больница № 1». Барнаул, 2007, с.67-68.
2. Быстрова Т.В., Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе. Болезни сердца и сосудов. 2006, 1 (3), с.51-53.
3. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. М.: АдамантЪ, 2002.- 168 с.
4. Гратий К.Ф., Гроссу А.А., Кузор Т.С., Ченуша О.В. Особенности мерцательной аритмии у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, 7(6), Приложение 1, с.98.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2005. - 28 с.
6. Клинические рекомендации. Эндокринология / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 304 с.
7. Лейнова Е.В., Хохлов А.Л., Буйдина Т.А. Изменение параметров сердечно-сосудистой системы у пациентов с тиреотоксикозом в зависимости от возраста и длительности течения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, 7(6), Приложение 1, с. 215-216.
8. Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Старичков С.А. Применение препаратов IC класса у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией. Российский кардиологический журнал. 2008, 4 (72).
9. Радзевич А.Э., Коняхин А.Ю., Каменева Т.Р. и др. Место этагизина в терапии фибрилляции предсердий. Кардиолог. 2005, №1, с.1-7.
10. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. Нарушения функции щитовидной железы при приеме амиодарона. Проблемы эндокринологии. 2002, т.48, №2, с.22-27.
11. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и др. Состояния, вызванные приемом амиодарона, в практике кардиолога и эндокринолога. Лечащий врач. 2004, №2, с.16-20.
12. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Соболева В.А. и др. Амиодарон-ассоциированная дисфункция щитовидной железы: частота развития, возможности коррекции.

Кардиология. 2004, № 10, с.33-38.

13. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицын С.П. и др. Дисфункция щитовидной железы на фоне длительного приема амиодарона. Связь антиаритмической эффективности амиодарона с действием препарата на функцию щитовидной железы. Кардиология. 2005, № 1, с.22-27.
14. Тавровская Т.В., Шатилло К.Г., Лих Н.А. и др. Впервые выявленная мерцательная аритмия: характеристика пациентов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007, 6 (5), Приложение 1, с. 299.
15. Уитман Э. Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса // Thyroid International.-2003, №2, с.3-15.
16. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). - М., «РКИ Северо пресс», 2002.
17. Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба. Русский медицинский журнал. 2002, том 10, № 11 (155), с. 513 - 516.
18. Фадеев В.В. Болезнь Грейвса. Русский медицинский журнал. 2002, том 10, № 27 (171) - С.1262-1265.
19. Фадеев В.В. Узловые образования щитовидной железы: международные алгоритмы и отечественная клиническая практика. Врач. 2002, №7, с.12-16.
20. Фадеев В.В. Патогенетическая терапия эутиреоидного зоба. Consilium medicum. 2002. Том 4. № 10, с.516-520.
21. Фадеев В.В. Нормативы уровня ТТГ: нужны ли изменения? Клиническое эссе. Клиническая тиреологическая. 2004, №3, с.5-9.
22. Чазов Е.И., Дедов И.И., Голицын С.П. и др. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца. Москва. 2005.-56 с.
23. Чумакова Г.А., Берестенникова Л.Н., Тимофеев А.В. и др. Распространенность дисфункций щитовидной железы среди пациентов с мерцательной аритмией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, 5; 6 (приложение), с.418-419.
24. Шилин Д.Е. Актуальные вопросы лабораторной диагностики заболеваний щитовидной железы (современные рекомендации международных организаций). Лаборатория. 2002, № 3, с. 22-26.
25. Эндокринология. Под ред. Н. Лавина. Пер с англ. - М.: Практика, 1999. - 1128 с.
26. AACE/AME medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006; 12(1): 67-102.
27. Agner T, Almdal T, Thorsteinsson B, Agner E . A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis. Dan Med Bull 1984; 31: 157-159.
28. Asvold et al. Thyrotropin Levels and Risk of Fatal Coronary Heart Disease: The HUNT Study. Arch Intern Med. 2008; 168(8): 855-860.
29. ATA Statement on «Wilson's Syndrome» updated May 24, 2005. American Thyroid Association. http://www.thyroid.org/professionals/publications/statements/99_11_16_wilsons.html
30. Aras D, Maden O, Ozdemir O, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism . Int J Cardiol 2005; 99(1): 59-64.
31. Auer JA, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. American Heart Journal 2001; 142: 838-842
32. Balzano S, Sau F, Bartalena L, et al. Diagnosis of amiodarone-iodineinduced thyrotoxicosis (AIIT) associated with severe nonthyroidal illness. J Endocrinol Invest 1987; 10: 589-591.
33. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med 2005; 118 (7): 706-714.
34. Baskin HJ, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002; 8: 457-469.
35. Bernstein R, Miller C, Midtbo K, et al. Silent myocardial ischemia in hypothyroidism. Thyroid 1995; 5: 443-447.
36. Bindi M, Pinelli M, Rosada J, Castiglioni M. Atrial fibrillation and thyroid gland. Recent Prog Med 2005; 96(11): 548-551.
37. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. Ann Intern Med 2002; 137: 904-914.
38. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. European Journal of Endocrinology. 2005; 152: 1-9.
39. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. Endocr Rev 2008; 29: 76-131.
40. Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. Journal of Endocrinology. 2005; 187: 1-15.
41. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, et al. The various effects of amiodarone on thyroid function. Thyroid 2001; 11: 511-519.
42. Bogazzi F. Amiodarone and thyroid hormone metabolism. Hot thyroidology 2003; 2 (www.hotthyroidology.com).
43. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53: 5-12.
44. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 112-117.
45. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / edited by D.P. Zipes et al. - 7-th ed. - Philadelphia, 2005.
46. Cappolo AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2438-2444.
47. Cardenas GA., Cabral JM, Leslie CA. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2003; 70(7): 624-631.
48. Chiacchieri M, Cecchi F, Arcangeli C, et al. Occult thyrotoxicosis in patients with chronic and paroxysmal isolated atrial fibrillation. Clinical Cardiology 1984; 7: 413-416.
49. Chiovato L, Mariotti S, Pinchera A. Thyroid diseases in the elderly. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1997; 11(2): 251-70.
50. Chuo AM, Lim JK. Thyroid dysfunction in elderly patients. Ann Acad Med Singapore 2003; 32(1): 96-100.
51. Cooper DS, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16(2): 1-33.
52. Cooper DS. Approach to the Patient: Subclinical Hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(1): 3-9.
53. Danias PG, Coulfield TA, Weigner MJ, et al. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 588-592.

54. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z, et al. Atrial fibrillation. Cause and time of onset. *Arch Intern Med* 1989; 149: 457-9.
55. Demers LM., Spencer CA. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). NACB: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry (NACB); 2002.-125 p.
56. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, et al. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med.*1997; 102: 454-458.
57. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, et al. Clinical experience of amiodarone induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 33-38.
58. Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, et al. Hyperthyroid Heart Disease. *Clin. Cardiol.* 2000; 23, 402-408.
59. Feldkamp J, Seppel T, Becker A, et al. Iodide or l-thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study. *World J Surg* 1997; 21: 10-14.
60. Fierro N, Gonnella C, Pietropaolo L, et al. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: results after thyroidectomy. *G Chir* 2002; 23(11-12): 431-3.
61. Fisher JN. Management of thyrotoxicosis. *South Med J* 2002; 95(5): 493-505.
62. Forfar JC, Miller HC, Toft AD. Occult thyrotoxicosis: a reversible cause of "idiopathic" atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1979; 44: 9-12.
63. Forfar JC, Feek CM, Miller HC, Toft AD. Atrial fibrillation and isolated suppression of the pituitary thyroid axis. Response to specific antithyroid therapy. *International Journal of Cardiology* 1981; 1: 43-48.
64. Franklyn J, Maisonneuve P, Sheppard M, et al. Mortality after treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med.* 1998; 338: 712-718.
65. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter -A Population-Based Study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1675-1678.
66. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *European Heart Journal* 2006; 27: 1979-2030.
67. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1089-1093.
68. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Safety and hemodynamic effects of intra-venous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 81: 443-7.
69. Hammer J, Johanningmann K, Schatz H, Pfeilschifter J. Subclinical hyperthyroidism is an independent risk factor for atrial fibrillation in patients with preexisting cardiac disease. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2001; 109: S37.
70. Hedberg CW, Fishbein DB, Janssen RS, et al. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 1987; 316: 993-998.
71. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24: 102-132.
72. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-289.
73. Goldman MB, Maloof F, Monson RR, et al. Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 969-980.
74. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJM., et al. Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. *JAMA* 2004; 292(21): 2591-2599.
75. Iervasi G, Pingitore A, Landy P, et al. Low T3-syndrome: A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003; 107: 708.
76. Jayaprasad N, Johnson Francis. Atrial Fibrillation and Hyperthyroidism. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2005; 5(4): 305-311.
77. Joseph K. Funktionelle Autonomie und jodinduzierte Hyperthyreose: Jodmedikation und Hyperthyreose. *Akt Endokr* 1992; 13: 102-108.
78. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid Hormone Action in the Heart. *Endocrine Reviews* 2005; 26(5): 704-728.
79. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-509.
80. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1522.
81. Koutras D . Subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 311-315.
82. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? *Arch Intern Med* 1996; 156: 2221-4.
83. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000; 76: 133-140.
84. Lu XZ, Huang J, Zhang XW, et al. Effects of thyroxine on cardiac function and lymphocyte β -adrenoceptors in patients with chronic congestive heart failure. *Chinese Medical Journal* 2003; 116(11): 1697-1700.
85. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 28-34.
86. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22: 240-254.
87. Mercé J, Ferrás S, Oltra C, et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study . *Am J Med.* 2005; 118 (2): 126-131.
88. Metso S, Auvinen A, Salmi J, et al. Increased long-term cardiovascular morbidity among patients treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol.* 2008; 68(3): 450-457.
89. Miller V, Pearce L, Feinberg W, et al. Differential effect of aspirin versus warfarin on clinical stroke types in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 1996; 46: 238-240.
90. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1996; 101 461-467.
91. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, et al. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72: 903-6.
92. Nakasawa H, Lythall DA, Noh J, et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term

- follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 327.
93. Newman CM, Price A, Davies DW, et al. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart*. 1998; 79(2): 121-7.
 94. Ojamaa K, Ascheim D, Hryniewicz K, et al. Thyroid hormone therapy of cardiovascular disease. *Cardiovasc Rev Rep* 2002; 23: 20.
 95. Osman F, Daykin J, Sheppard M, et al. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis—the explanation for excess vascular mortality. *J Endocrinol* 2000; 164: 321.
 96. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002; 105: 1275-81.
 97. Osman F, Gammage MD, Sheppard MC, Franklyn JA. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 963-967.
 98. Ostrander LD Jr, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation*. 1965; 31: 888-898.
 99. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 780-783.
 100. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861.
 101. Parmar MS. Thyrotoxic Atrial Fibrillation. *Medscape General Medicine* 2005; 7(1): 74.
 102. Pearce EN, Braverman LE. Clinical use of TSH suppression: why, when, and how? *Hot thyroidology* 2005; 1 (www.hotthyroidology.com).
 103. Perez Parras MA, Marin Paton M, Negrillo Cantero AM, et al. Amiodarone-induced hyperthyroidism. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (4): 377-9.
 104. Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988; 19: 15-8.
 105. Presti C, Hart R. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited. *Am Heart J* 1989; 117: 976-977.
 106. Porsche R, Brenner ZR. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Critical care nurse*. 2006; 26 (3): 34-42.
 107. Rajeswaran C, Shelton RJ, Gilbey SG. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 579-585.
 108. Roffi M, Cattaneo F, Brandle M. Thyrotoxicosis and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 47-58.
 109. Roti E, Uberti ED. Iodine Excess and Hyperthyroidism. *Thyroid* 2001; 11(5): 493-500.
 110. Sandhu RS, Davies PH. Amiodarone induced thyroid dysfunction: pathophysiology, diagnosis and management. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2001; 20: 105-116.
 111. Sawin CT, Geller A, Wolf P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
 112. Sawin CT. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Thyroid* 2002; 12: 501.
 113. Shimizu T, Koide S, Noh JY, et al. Hyperthyroidism and the Management of Atrial Fibrillation. *Thyroid* 2002; 12(6): 489-493.
 114. Shreier DK, Burman KD. Subclinical Hyperthyroidism: Controversies in Management. *Am Fam Physician* 2002; 65: 431-8.
 115. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, et al. Thyroid Diseases and Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2005; 36: 2302-2310.
 116. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291(2): 228-38.
 117. Tajtakova M, Langer P, Semanova Z, Tomkova Z. Contribution of Thyroid Gland Ultrasound for Screening of Patients with Suspected Subclinical Thyroid Gland Disorders. *Bratisl Lek Listy* 1999; 100 (4): 196-199.
 118. Takasugi H, Ao K, Sato T, et al. Atrial Fibrillation with Hyperthyroidism in a 14-Year-Old Male. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 772-774.
 119. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2418-2423.
 120. Tenerz A, Forberg R, Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *Journal of Internal Medicine* 1999; 228: 229-233.
 121. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, Somerville J. Amiodarone-associated thyroid dysfunction: risk factors in adults with congenital heart disease. *Circulation* 1999; 100: 149-154.
 122. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000; 84: 455-460.
 123. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512-516.
 124. Toft AD. Thyroid hormone treatment, how and when? *Thyroid International* 2001; 4: 16-18.
 125. Topliss DJ, Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *MJA* 2004; 180(4): 186-193.
 126. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 507-511.
 127. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 50-53.
 128. Vergara P, Picardi G, Nigro G, et al. Evaluation of thyroid dysfunction in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 (1): 104-106.
 129. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003419. DOI: 10.1002/14651858.CD003419.pub2.
 130. Wartofsky L. Treatment options for hyperthyroidism. *Hosp Pract (Off Ed)* 1996; 31: 69-73,76-78, 81-84.
 131. Woeber KA. Update of management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Fam Med* 2000; 9: 743-747.
 132. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3881-3885.
 133. Zimetbaum P, Ho KKL, Olshansky B, et al. Variation in the Utilization of Antiarrhythmic Drugs in Patients With New-Onset Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 91(1): 81-83.
 134. WHO, Unicef, ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. WHO publ.WHO/NHD/01.1, 1-107. 2001. Geneve.