

57. Monzani F., Del Guerra P., Caraccio N. et al. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 71, N 5. — P. 367—371.
58. Muller B., Zulewski H., Huber P. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 15. — P. 964—969.
59. Nordyke R. A., Reppun T. S., Madanay L. D. et al. // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158, N 3. — P. 266—272.
60. Nystrom E., Caidahl K., Fager G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 29, N 1. — P. 63—75.
61. Pallas D., Koutras D. A., Adamopoulos P. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14, N 9. — P. 743—746.
62. Reinhardt W., Luster M., Rudorff K. H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 14—15.
63. Ross D. S. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 3. — P. 319—326.
64. Ross D. S. // The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — 7-th Ed. — Philadelphia, 1996. — P. 1010—1015.
65. Samuels M. H. // Thyroid. — 1998. — Vol. 9. — P. 803—813.
66. Sawin C. T., Castelli W. P., Hershman J. M. et al. // Arch. Intern. Med. — 1985. — Vol. 145, N 8. — P. 1386—1388.
67. Sawin C. T. // Clin. Geriatr. Med. — 1995. — Vol. 11, N 2. — P. 231—238.
68. Staub J. J., Althaus B. U., Engler H. et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 92, N 6. — P. 631—642.
69. Surks M. I., Ocampo E. // Ibid. — 1996. — Vol. 100. — P. 217—223.
70. Szabolcs I., Podoba J., Feldkamp J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 1. — P. 87—92.
71. Tolino A., Nicotra M., Romano L. et al. // Acta Eur. Fert. — 1991. — Vol. 22, N 5. — P. 275—277.
72. Tunbridge W. M. G., Evered D. C., Hall R. et al. // Clin. Endocrinol. — 1977. — Vol. 7. — P. 481—493.
73. Turner S. L., Tiver K. W., Boyages S. C. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 2. — P. 279—283.
74. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 55—68.
75. Vierhappes H. // Acta Med. Aust. — 1997. — Vol. 24, N 4. — P. 133—135.
76. Wang C., Crapo L. M. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 189—218.
77. Weetman A. P. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 314. — P. 1175—1178.
78. Wesche M. F., Tiel-V-Buul M. M., Smits N. J., Wiersinga W. M. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132, N 1. — P. 86—87.
79. Wiersinga W. M. // Neth. J. Med. — 1995. — Vol. 46, N 4. — P. 197—204.
80. Yuen A. P., Wei W. I., Lam K. H., Ho C. M. // Clin. Otolaryngol. — 1995. — Vol. 20, N 2. — P. 145—149.

Поступила 05.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.441-008.1-02:615.224

Н. Ю. Свириденко, Н. М. Платонова, Н. В. Молашенко

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРИЕМЕ АМИОДАРОНА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Амиодарон (синонимы — кордарон, ангорон, атланзил, кординил, трангорекс) — антиаритмический препарат III класса, был открыт Tondeur и Binon в 1960 г. и с тех пор широко используется для лечения различных видов аритмий. В последнее время интерес к амиодарону вновь возрос. В 90-х годах были проведены многоцентровые исследования (BASIS, PAT, CAMIAT, EMIAT) показавшие, что препарат улучшает отдаленный прогноз и продолжительность жизни больных с некоторыми формами желудочковых и наджелудочковых аритмий [1, 2, 58].

Помимо своего антиаритмического действия, у ряда больных препарат оказывает влияние на функцию щитовидной железы (ЩЖ) [5, 7, 8, 34]. Патогенез этих нарушений не совсем ясен, с чем связаны определенные сложности в наблюдении и лечении больных.

Механизм действия

Амиодарон представляет собой йодированное жирорастворимое производное бензофурана, которое содержит 37% йода (75 мг йода в таблетке по 200 мг). При метаболизме из каждого 200 мг препарата высвобождается примерно 6—9 мг неорганического йода в день, что во много раз превышает его суточную потребность, составляющую 100—150 мкг. Препарат проникает во многие органы и ткани (в печень, легкие, ЩЖ, миокард), но в большей степени накапливается в жировой ткани. Период полувыведения кордарона составляет от 30 дней до 5 мес. R. Rao и соавт. [52] изучали кинетику йода на фоне 6-месячного приема препарата. За это время экскреция йода

с мочой возросла с 0,25 до 7 мкмоль/ммоль креатинина. Клиренс элемента в ЩЖ снизился с 5,93 до 0,5 мл/мин, в то время как уровень неорганического йода в плазме вырос с 0,05 до 2,2 мкмоль/л. Захват йода ЩЖ увеличился с 16 до 54 нмоль/ч через 6 нед терапии, через 24 нед он несколько снизился (32 нмоль/ч), но оставался выше нормы.

Механизм антиаритмического действия. Амиодарон, принадлежащий к III классу по классификации Вогана—Вильямса, обладает свойствами практически всех классов антиаритмиков [1, 4, 11]. Антиаритмической активностью, помимо самого препарата, по-видимому, обладает продукт его диэтилирования *in vivo* [58]. При изучении влияния амиодарона на гемодинамику отмечено, что его длительный прием вызывает постепенное урежение ЧСС, уменьшение общего периферического сопротивления; ударный объем левого желудочка и сердечный выброс существенно не изменяются, артериальное давление (АД) имеет тенденцию к снижению. Гемодинамические эффекты амиодарона обусловлены его прямым сосудорасширяющим и антиадренергическим действием (он способен неконкурентно ингибировать α - и β -адренорецепторы) [4, 5]. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, которая часто сочетается с различными аритмиями, длительная терапия амиодароном не вызывает дальнейшего ухудшения сократительной функции левого желудочка. Электрофизиологические эффекты препарата следующие: удлинение потенциала действия кардиомиоцитов за счет блокады калиевых каналов и соответственно увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, проводящей системы Гиса—Пурки-

ные и других проводящих путей. Другое свойство препарата — влияние на автоматизм сердца за счет торможения медленной (диастолической) деполяризации синусового узла и других водителей ритма. При длительном приеме амиодарона изменяется максимальная скорость быстрой деполяризации (фаза 0 трансмембранного потенциала действия) за счет селективной блокады натриевых каналов. Препарат обладает также свойствами антагониста кальция.

В литературе обсуждается возможность дополнительного антиаритмического механизма действия, обусловленного содержанием в препарате йода и структурным сходством с тиреоидными гормонами. Изменения сердечно-сосудистой системы, развивающиеся при длительном приеме амиодарона, аналогичны клиническим признакам гипотиреоза (брадикардия, замедление реполяризации). Эти влияния препарата могут быть обусловлены как конкурирующим связыванием с рецепторами тиреоидных гормонов, так и ингибированием 5'-дейодиназы (см. ниже). Это приводит к уменьшению образования и ослаблению действия трийодтиронина (T_3) на периферии, в том числе и на кардиомиоциты. В опытах на крысах было показано, что под влиянием препарата в кардиомиоцитах животных уменьшается содержание фермента Ca^{++} -миозин-АТФазы, продукция которой усиливается под действием тиреоидных гормонов. Снижение содержания этого фермента, а также замедление реполяризации в ответ на введение амиодарона может быть следствием местного, "кардиального" гипотиреоза [1, 58].

Патофизиологические аспекты действия на функцию ЩЖ. У большинства больных, принимающих амиодарон, сохраняется эутиреоз. Тем не менее у некоторых пациентов может развиваться нарушение функции ЩЖ [5, 7, 8, 27, 46]. По данным Newnham и соавт. [10], среди 128 человек, получавших амиодарон в течение 6 мес, эутиреодная гипертироксинемия развилась в 32,8% случаев, явный тиреотоксикоз — в 7%, а манифестный и субклинический гипотиреоз — в 3,1 и 3,95% соответственно (рис. 1). По статистике амиодарониндуцированный гипотиреоз (АГ) развивается у 6%, а амиодарониндуцированный тиреотоксикоз (АТ) — у 0,003—15% пациентов [9, 18].

Патогенетические аспекты возникновения этих состояний широко обсуждаются в литературе и, несмотря на проведенные исследования, остается много вопросов о причине их развития. Обсуждается роль генетической предрасположенности к амиодарониндуцированной дисфункции ЩЖ. Так, в исследовании M. Erdogan и соавт. [25] показана ассоциация гаплотипов HLA-B40, HLA-C3, HLA-DR5 с развитием этих состояний. По наблюдениям E. Roti и соавт. [55] гаплотипы HLA у 6 пациентов с АТ и у 2 со сниженным уровнем ТТГ не отличались от таковых в контрольной группе.

Возникновение гипотиреоза объясняется длительным блоком органификации йода в ЩЖ вследствие нарушения "ускользания" от подавляющего эффекта Вольфа—Чайкова. Этот тезис подтверждается тем, что при назначении калия перхлората пациентам с АГ, который является конкурентным ингибитором йодного насоса в ЩЖ, когда избыток йода в ЩЖ уменьшался, восстанавливалась нормальная ее функция. По современным представлениям, основной ме-

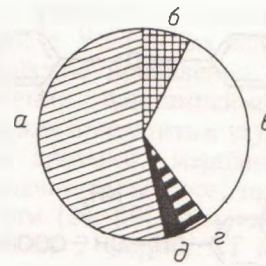


Рис. 1. Структура нарушений функции ЩЖ у 128 пациентов, получавших амиодарон более 6 мес [10]

а — норма (53,1%); б — тиреотоксикоз (7%); в — эутиреодная гипертироксинемия (32,8%); г — субклинический гипотиреоз (3,9%); уровень ТТГ повышен, уровень свободного тироксина в норме; д — манифестный гипотиреоз (3,1%); уровень ТТГ повышен, уровень свободного тироксина понижен.

ханизм, обеспечивающий "ускользание" от ингибирующего влияния эффекта Вольфа—Чайкова — блокирование поступления йода в ЩЖ за счет снижения активности Na^{+}/I -симпортера, что приводит к снижению интратиреоидного содержания элемента [9, 16, 18, 58]. Этот процесс позволяет восстановить органификацию йода в ЩЖ, несмотря на высокое содержание элемента в плазме. Однако во время терапии амиодароном интратиреоидное содержание йода очень высоко, несмотря на заблокированный транспорт элемента. Следовательно, существуют иные механизмы накопления йода в ЩЖ при приеме амиодарона. Rani CSS и соавт. [51] предполагают, что амиодарон каким-то образом (возможно, благодаря своей липофильности) попадает внутрь клеток, и внутри тироцитов из препарата высвобождается йод, оказывая свое действие. При исследованиях *in vivo* продемонстрировано, что низкие и средние дозы амиодарона могут приводить к значительному накоплению препарата в тканях, которое регистрируется методом флюоресценции [50]. Предполагается, что амиодарон может оказывать независимое токсическое влияние на ЩЖ в комбинации с высвобождением большого количества йода [36, 39].

В работе V. Pitsiavas и соавт. [50] было показано, что амиодарон ингибирует ТТГ-зависимую индукцию цАМФ в интактных тироцитах, а в препаратах мембран клеток этот эффект не развивается, что позволило авторам сделать вывод о его внутриклеточном действии. Снижение концентрации цАМФ возрастало с увеличением дозы препарата, а количество рецепторов ТТГ (рТТГ), меченных ^{125}I , увеличивалось. Это, возможно, объясняется влиянием амиодарона на клеточные рецепторы, и для снижения блокирующего действия препарата их синтез увеличивается. Липофильность препарата может быть ключом к объяснению этого действия. Амиодарон и его метаболит диэтиламиодарон влияют на построение лигандов мускариновых рецепторов, воздействуя на липидно-белковые комплексы. Возможно, такое же действие оказывается на липидно-белковые взаимоотношения в рТТГ, следствием чего является нарушение передачи сигнала. Таким образом, амиодарон, ингибируя ТТГ-зависимую продукцию цАМФ, снижает синтез тиреоидных гормонов и йодный метаболизм.

Другое свойство препарата — действие на уровне периферических тканей за счет ингибирования 5'-

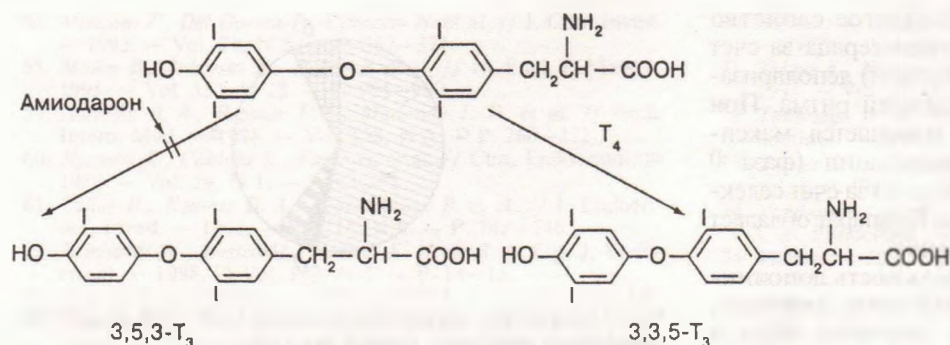


Рис. 2. Эффекты амиодарона на уровне периферических тканей: амиодарон селективно блокирует превращение T_4 в T_3 , что приводит к повышению образования rT_3 ([58] с изменениями).

дейодиназы — селенопротеина, обеспечивающего превращение тироксина (T_4) в T_3 и реверсивный T_3 (rT_3), а затем в диодтиронин (рис. 2). Нарушение этого процесса приводит к снижению как экстра-, так и интратиреоидного содержания T_3 . Молекулярная структура препарата похожа на йодтиронины, так что препарат может влиять на транспорт тиреоидных гормонов в клетки и на их внутриклеточный метаболизм (рис. 3). В конечном итоге эти механизмы могут приводить к "местному, тканевому гипотиреозу". В развитие этого состояния вносит вклад ингибирование тиреоидных рецепторов периферических тканей. Известно, что диэтиламиодарон является неконкурентным ингибитором рецепторов тиреоидных гормонов крыс и конкурентным ингибитором рецепторов T_3 цыплят за счет нарушения влияния коактиватора на рецептор [10, 63, 64].

По современным представлениям, в основе патогенеза другой дисфункции ЩЖ — тиреотоксикоза — на фоне приема амиодарона лежат 2 основных механизма [9, 10, 18, 19, 57, 59, 62].

1. Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к повышению синтеза тиреоидных гормонов в

существующих зонах автономии в железе. Это АТ I типа, он развивается в основном у лиц с исходной патологией в ЩЖ.

2. АТ II типа описан у пациентов без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ, он связан с развитием деструктивных процессов в железе, причиной которых стало действие самого амиодарона, а не только йода (т. е. это форма лекарственного тиреоидита). V. Pitsiavas и соавт. [49] провели исследование, связанное с изучением влияния амиодарона на ультраструктуру

ЩЖ крыс в сравнении с действием избытка йода. По результатам этого исследования препарат оказывал токсическое действие на тироциты нормальных и аутоиммунных моделей животных, отличающееся от изменений, вызванных избытком йода. В группе крыс, получавших препарат, при электронной микроскопии выявили нарушения нормальной архитектуры тиреоидной ткани, некроз и апоптоз, наличие включений, отложение липофусцина и расширение эндоплазматической сети (ЭПС), что свидетельствует о прямом цитотоксическом влиянии амиодарона или его метаболитов на тироциты. В группе животных, получавших йод, указанных изменений не было; отмечалось повышение числа лизосом и небольшое расширение ЭПС. Включения или миелоноподобные тельца, обнаруживаемые в ЩЖ и различных тканях крыс, получавших амиодарон, могут представлять собой инкапсулированный препарат или его метаболиты, что предотвращает их токсическое действие на клетку. Повышение числа вторичных лизосом, отложение липофусцина, расширение ЭПС часто объясняют накоплением высокойодированного тиреоглобулина, резистентного к протеолизу. Некоторые из этих изменений встречаются и при действии избытка йода [65]. Brunk в своей работе предположил, что липофусциновые тельца являются разрушенными под воздействием активных форм кислорода митохондриями или продуктом аутофагоцитоза вторичных лизосом [49]. Эти включения могут предотвращать действие токсичных веществ, образуемых при перекисном окислении липидов. Расширение ЭПС в комбинации с другими внутриклеточными изменениями приводит к нарушению процессов синтеза и транспорта белка. Все эти изменения имеют много общего с поражением клеток при болезнях накопления, связанных с патологией ЭПС (кистозный фиброз, несовершенный остеогенез и др.). Таким образом, АТ может быть лекарственной формой ЭПС-зависимых болезней накопления. Йод, содержащийся в препарате, может приводить к повышению йодирования белков (например, тиреоглобулина), что делает невозможным их транспорт для дальнейших преобразований. Поэтому в патогенез действия препарата могут вносить вклад как высокое содержание йода, так и сам амиодарон. Т. Smyrk [59] описал гистологический послеоперационный материал ЩЖ пациентов, получающих амиодарон. Картина тиреоидита характери-

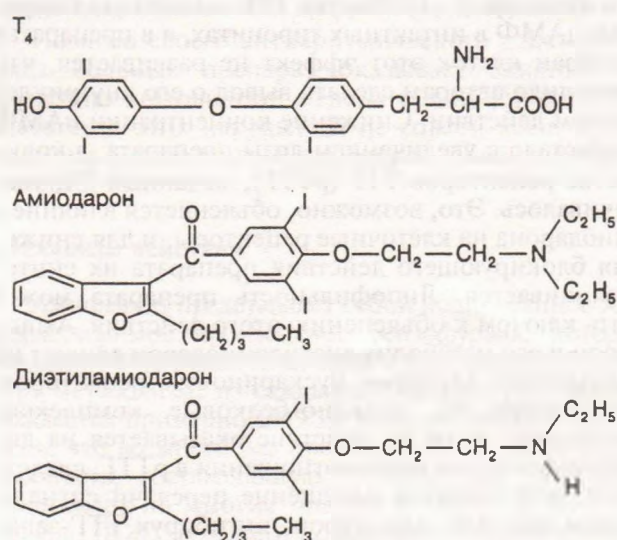


Рис. 3. Химическая структура T_4 , амиодарона и его метаболита диэтиламиодарона. В амиодароне и его метаболите присутствуют атомы йода ([58] с изменениями).

зовалась увеличенными в размерах фолликулами с густым коллоидом, окруженными плоскими тироцитами, в сочетании с зонами деструкции фолликулов. Сходные данные получены и другими исследователями [19, 20].

Клинические особенности и лечение нарушений функции ЩЖ на фоне приема амиодарона

Амиодарониндуцированный гипотиреоз. Гипотиреоз на фоне приема амиодарона наиболее часто наблюдается среди пациентов, проживающих в йододостаточных регионах, таких как США [9, 18]. У лиц с сопутствующим хроническим аутоиммунным тиреоидитом избыточное потребление йода может ускорять развитие гипотиреоза [23, 31, 33, 37, 39, 47, 53]. Диагностика этого состояния основана на определении сниженного уровня свободного T_4 и повышенного ТТГ. В клинической картине отмечаются классические признаки гипотиреоза: утомляемость, сухость кожи, зябкость, запоры, сонливость, ухудшение внимания, отеки, синдром, брадиаритмии и др. Субклинический вариант может протекать бессимптомно, но сопровождается нарушениями липидного обмена (повышение уровня ЛПНП, коэффициентов общий Хс/ЛПВП, ЛПНП/ЛПВП и снижение ЛПВП), психическими расстройствами (ухудшение памяти, депрессия) [12, 42]. Пациенты могут предъявлять жалобы на болезненность в области ЩЖ [45]. В этом случае дифференциальный диагноз проводят с подострым тиреоидитом де Кервена. После отмены амиодарона эутиреоз обычно восстанавливается, но на это могут потребоваться месяцы в связи с длительным периодом полувыведения препарата. Тем не менее лечение амиодароном обычно продолжают, пациентам назначают L-тироксин. Рекомендуется начинать заместительную терапию L-тироксином с минимальной дозы 25–50 мкг/сут с постепенным повышением ее с интервалом 4–6 нед до эффективной под контролем ТТГ, не допуская при этом декомпенсации кардиальной патологии или развития аритмии [28, 41, 43]. При субклиническом гипотиреозе вопрос о заместительной терапии решается индивидуально. Назначение L-тироксина может быть показано при сопутствующем нарушении липидного профиля, депрессии, причем подбирается минимально эффективная доза [12].

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз на фоне приема амиодарона наиболее часто встречается в йоддефицитных регионах или в районах умеренного йодного дефицита (Европа) и преимущественно развивается у мужчин [18, 19]. Необходимо отметить, что между началом приема препарата и развитием тиреотоксикоза может проходить достаточно долгое время (до 3 лет). Более того, описаны случаи возникновения этого состояния через несколько месяцев после отмены кордара. Тиреотоксикоз часто сопровождается яркой клинической картиной; характеризуется повышением в сыворотке уровня T_3 , T_4 , тиреоглобулина (ТГ) и снижением ТТГ, уровень антител к ткани ЩЖ не повышен [13, 60, 61]. При скинтиграфии с радиоак-

тивным йодом отмечается снижение накопления препарата в железе. У пожилых пациентов наиболее ранние клинические проявления — кардиоваскулярные в сочетании с адинамией и депрессией. Тиреотоксикоз может приводить к ухудшению течения существующих аритмий, мерцанию предсердий, снижению сердечного выброса, приступам ИБС и (редко) к смерти [24, 30]. Для клинициста важно дифференцировать 2 формы АТ для выбора правильной тактики ведения пациентов [35, 60, 61].

АТ I типа развивается на фоне существующих или предшествующих заболеваний ЩЖ. Характеризуется нормальным или сниженным захватом радиоактивного йода, при УЗИ отмечаются признаки узлового или диффузного зоба с нормальным или повышенным кровотоком; характерен умеренно повышенный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) [15, 18, 41].

АТ II типа развивается на фоне интактной железы [14, 17, 38, 55, 56]. Главная клиническая особенность этой формы — тяжесть тиреотоксикоза, развитие болевых форм, отсутствие захвата радиоактивного йода при скинтиграфии, характерные находки при исследовании материала, полученного при тонкоигольной биопсии или после хирургического вмешательства (большое количество коллоида, инфильтрация макрофагами, деструкция тироцитов), часто наблюдается отсутствие или снижение кровотока в ЩЖ, определяемое при УЗИ с доплерографией, обсуждается роль повышенной концентрации ИЛ-6 как маркера этого состояния. Однако, по данным С. Bauters и соавт. [15], при этом типе АТ не было обнаружено достоверного повышения уровня ИЛ-6. Специфичность этого маркера ограничивается тем, что он может быть повышен при некоторых нетиреоидных заболеваниях. Обсуждая роль ТГ как маркера разрушения тироцитов, нужно отметить, что высокий уровень его часто определяется при зобе вне связи с деструкцией тиреоидной ткани. При АТ I типа высокий уровень ТГ лишь незначительно снижается при компенсации тиреотоксикоза. При АТ II типа отмечено повышение уровня ТГ и его снижение после достижения эутиреоза. Таким образом, ТГ может служить маркером деструкции ЩЖ при АТ II типа, но не при АТ I типа. Кроме этих двух форм, в практике клинициста могут встречаться смешанные варианты течения этого осложнения с чертами АТ I и II типов [40]. Сводные данные об отличии двух форм представлены в таблице.

Особенности АТ ([18] с изменениями)

Показатель	АТ I типа	АТ II типа
Исходная патология ЩЖ	Есть	Нет
Концентрация ИЛ-6 в сыворотке	Умеренно повышена	Резко повышена
Патогенетический механизм	Черезмерный синтез и секреция тиреоидных гормонов	Черезмерное высвобождение тиреоидных гормонов (деструктивный тиреоидит)
Терапия	Тирестатики, возможно в комбинации с перхлоратом калия	ГКС как монотерапия или в комбинации с тиреостатиками
Влияние избытка йода после тиреотоксической фазы	Вероятен йодиндуцированный гипертиреоз	Вероятен йодиндуцированный гипотиреоз

У пациентов с деструктивным тиреотоксикозом из-за действия амиодарона позже может развиваться гипотиреоз. Более того, у этих пациентов, вероятно, развивается йодиндуцированный гипотиреоз, когда они подвергаются действию избытка йода годами после отмены препарата [32]. Так, в исследовании E. Roti и соавт. [54] были включены 10 пациентов с АТ в анамнезе, в том числе с деструктивным процессом. У 6 из них был положительный перхлоратный тест, что подтверждает нарушения органификации йода. После назначения 10 капель раствора йодида калия у 6 больных отмечалось повышение базального и ТРГ-стимулированного ТТГ сыворотки крови, у 2 регистрировался подавленный уровень ТТГ и у 2 — нормальный уровень ТТГ. Антитела к ткани ЩЖ не обнаруживались. Эутиреоз восстанавливался после отмены йода. Таким образом, у некоторых пациентов вследствие перенесенного АТ развивается дефект синтеза тиреоидных гормонов, подтверждаемых положительным перхлоратным тестом и повышением уровня ТТГ в ответ на прием избытка йода. Назначение таким пациентам избытка йода не приводит к повторному возникновению тиреотоксикоза, что может свидетельствовать о том, что в патогенезе АТ йод не является единственной причиной.

Лечение обеих форм тиреотоксикоза сопряжено со многими трудностями. В литературе постоянно обсуждаются различные схемы лечения таких пациентов [3, 9, 18, 22, 24, 28, 40].

Некоторые авторы рекомендуют большие дозы анти тиреоидных препаратов для ингибирования синтеза гормонов. Больным, которые "не отвечают" на тиамазол или пропилтиоурацил, назначают комбинации тионамидов; некоторые авторы отдают предпочтение пропилтиоурацилу (в дозе 300 мг/сут) за счет его дополнительного периферического действия на превращение T_4 в rT_3 и перхлорату калия (ПК) [40, 48]. ПК — конкурентный ингибитор захвата йода ЩЖ, вызывающий выход из нее избыточного йода, который не успел органифицироваться. Ежедневная доза ПК составляет 600–1200 мг/сут (обычно 250 мг каждые 8 ч) в сочетании с тионамидами. Эутиреоз восстанавливается в течение 6 нед. Более 6 нед применять препарат не рекомендуется из-за его токсического действия на почки и костный мозг. При отсутствии противопоказаний можно назначать пропранолол и другие симптоматические средства. После отмены ПК пациентам с узловым зобом или болезнью Грейвса на длительный срок назначают тионамиды.

Одним из главных факторов патогенеза АТ, особенно возникшего у лиц без предшествующих изменений ЩЖ, считают цитотоксическое действие препарата и его производных на тироциты, развитие деструктивного тиреоидита и выход ранее синтезированных гормонов в кровоток. В такой ситуации предлагается использовать глюкокортикоиды (ГК) (преднизолон в дозе 20–40 мг/сут за 1–2 нед нормализует уровень T_3 в сыворотке). Курс лечения может продолжаться до 3 мес, так как описаны случаи возвращения симптоматики тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата [22, 40].

При тяжелом течении АТ (обычно при комбинации двух его форм) используют следующую комбинацию: ПК + тионамид + ГК.

У некоторых пациентов комбинированная лекарственная терапия может быть неэффективна, что требует хирургического вмешательства [21, 26, 29, 44, 51]. Оперативное лечение обычно проводят в случае невозможности достижения компенсации заболевания после длительного (около 6 мес) курса медикаментозной терапии или при сочетании АТ с узловым зобом. Несмотря на риск тиреотоксического криза во время анестезии и хирургического вмешательства, в мире накоплен опыт лечения таких больных, показавший, что субтотальная резекция ЩЖ позволяет быстро добиться ремиссии тиреотоксикоза и продолжить антиаритмическую терапию. При крайне тяжелом состоянии используют плазмаферез.

Как было отмечено выше, амиодарон назначают при тяжелых, жизнеугрожающих аритмиях, часто рефрактерных к другой терапии. Отмена препарата в такой ситуации может быть недопустима по жизненным показаниям. Поэтому в лечебной практике в случае невозможности прекращения приема антиаритмика компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжающейся терапии амиодароном.

В заключение следует подчеркнуть, что, несмотря на то что авторы многих работ пытаются выработать общие принципы, на сегодняшний день единой точки зрения в отношении лечения этих больных нет. Для выработки согласованности в подходах к профилактике и терапии нарушений функции ЩЖ на фоне приема препарата следует продолжить клинические исследования патогенетических механизмов этих осложнений, частоты и условий их возникновения, особенностей течения и ранней диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голицын С. П. // Клин. фармакол. и тер. — 1997. — № 6 (3). — С. 14–16.
2. Ибрагим М. Д. // Клин. мед. — 1985. — Т. 63, № 10. — С. 34–35.
3. Киовато Л., Сантини Ф., Пинкера А. // Тиреоид Россия. — 1997. — С. 27–38.
4. Куренная Г. С., Мазур Н. А. // Кардиология. — 1990. — Т. 30, № 1. — С. 76.
5. Макаревич Т. Ю. // Тезисы докл. 1-го съезда кардиологов Грузии. — Тбилиси, 1982. — С. 138.
6. Преображенский Д. В. // Кардиология. — 1989. — Т. 29, № 4. — С. 122–128.
7. Рейнгартене Д. И., Суткус А. А. // Тезисы докл. республиканской конф. — Вильнюс, 1987. — С. 146.
8. Рейнгартене Д. И. // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, № 1. — С. 124–126.
9. Сингер П., Гершман Д. // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999. — С. 536–550.
10. Стокигт Ж. Р. // Thyroid Int. — 2000. — № 2. — С. 4–13.
11. Чазова Е. И., Мухарьямов Н. М. // Болезни сердца и сосудов / Под ред. Е. И. Чазова. — М., 1992. — Т. 2. — С. 199–250.
12. Adlin V. // Am. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 57, N 4. — P. 776–780.
13. Aghini-Lombardi F., Rosner W. // Arch. Intern. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 1781–1785.
14. Bartalena L., Grasso L., Brogioni S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 2. — P. 423–427.
15. Bauters C., d'Herbomes M., Nocaudie M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 6. — P. 94.
16. Beyssen M. L., Lagorce J. F., Cledat D., Buxeraud J. // J. Pharm. Pharmacol. — 1999. — Vol. 51, N 6. — P. 745–750.

17. Bogazzi F., Bartalena L. et al. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7, N 4. — P. 541–545.
18. Braverman Lewis E., Roti E. // *Disease of the Thyroid* / Ed. L. E. Braverman. — Totowa, New Jersey, 1997. — P. 401–413.
19. Brennan M. D. // *Thyroid*. — 1995. — Vol. 5, N 3. — P. 177–183.
20. Cappiello E., Boldorini R., Tosoni A. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1995. — Vol. 18, N 11. — P. 862–868.
21. Claxtone S. et al. // *Aust. N. Z. J. Surg.* — 2000. — Vol. 70, N 3. — P. 174–178.
22. Donadhue K. C., Clarke P. // *Med. J. Aust.* — 1985. — Vol. 142, N 27. — P. 345–352.
23. Drexhage H. A., de Wit H. J. // *The Thyroid and Environment: Merck European Thyroid Symposium*. — Budapest, 2000. — P. 22–25.
24. Dunn J. T., Semigran M. J., Delange F. // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 101–106.
25. Erdogan M. F., Gulec S., Tutar E. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 6. — Abst. 220.
26. Farwell A. P., Abend S. L., Huang S. K. // *J. A. M. A.* — 1990. — Vol. 263, N 11. — P. 1526–1528.
27. Gardner D. F., Carney G. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 283–288.
28. Gerber H., Noth D. // *Ther. Umsch.* — 1999. — Bd 56, N 7. — S. 374–379.
29. Hamoir E., Joris J., Vivario J. // *Id J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 6. — P. 537–542.
30. Harjai K. J., Licata A. A. // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126, N 1. — P. 63–73.
31. Kahaly G. J., Dienes H. P., Beyer J., Hommel G. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 139, N 3. — P. 290–297.
32. Kaplan J., Shalom S. // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 90, N 6. — P. 750–752.
33. Langer P. // *The Thyroid Gland*. — 1996. — N 1. — P. 3–17.
34. Leger A. F., Laurent M. F. // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. — 1981. — Vol. 42, N 4–5. — P. 446–453.
35. Leger A. F., Massin J. P., Laurent M. F. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 14, N 6. — P. 449–455.
36. Many M. C., Maniratunga S., Varis I. et al. // *J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 147, N 2. — P. 91–114.
37. Mariotti S. // *The Thyroid and Iodine: Merck European Thyroid Symposium*. — Warsaw, 1996. — P. 16–18.
38. Martino E., Bartalena L. K., Mariotti S. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1988. — Vol. 119, N 2. — P. 167–173.
39. Martino E., Aghini Lombardi F., Bartalena L. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154, N 12. — P. 2722–2726.
40. Martino E., Bartalena L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 8. — P. 901–905.
41. Mechlis S., Lubin E., Laor J. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1987. — Vol. 59, N 8. — P. 833–835.
42. Minelli R., Gardini E., Bianconi L. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1992. — Vol. 15, N 11. — P. 853–855.
43. Mizucami Y., Michigishi T. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76, N 2. — P. 598–602.
44. Mulligan D. C., McHenry C. R., Kinney W. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1114–1119.
45. Namba H., Adawi F., Baron E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76, N 2. — P. 605–608.
46. Philippou G., Rose N. R., Burec C. L. // *Clin. Endocrinol.* — 1992. — Vol. 36. — P. 573–578.
47. Pinchera A. // *The Thyroid and Iodine: Merck European Thyroid Symposium*. — Warsaw, 1996. — P. 13–15.
48. Pineda G., Meruane J., Valenzuela M. A., Bianchi C. // *Rev. Med. Chil.* — 1989. — Vol. 117, N 3. — P. 279–284.
49. Pitsiavas V., Smerdely P. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 89–98.
50. Pitsiavas V., Smerdely P. // *J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 140. — P. 241–249.
51. Rani C. S. S. // *Endocrinology*. — 1990. — Vol. 127. — P. 2930–2937.
52. Rao R. H., McCready V. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62, N 3. — P. 563–567.
53. Reinhardt W., Luster M., Rudorff K. H. et al. // *Autoimmunity*. — 1998. — Vol. 27, N 4. — P. 213–219.
54. Roti E., Minelli R., Gardini E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75, N 5. — P. 1273–1277.
55. Roti E., Minelli R., Gardini E. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 153, N 12. — P. 886–892.
56. Roti E., Bianconi L., Minelli R., Tosi C. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1994. — Vol. 17, N 4. — P. 259–262.
57. Roti E. // *The Thyroid and Environment: Merck European Thyroid Symposium*. — Budapest, 2000. — P. 22–25.
58. Singh B. N., Vencatesh N., Kannan R. // *Progr. Cardiovasc. Dis.* — 1989. — Vol. 31, N 4. — P. 249–280.
59. Smyrk T. C. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1987. — Vol. 11, N 3. — P. 197–204.
60. Sousa J. // *Acta Med. Port.* — 1998. — Vol. 11, N 11. — P. 1003–1006.
61. Sidubli M., Bischof P., Wimpfheimer C., Studer H. // *Schweiz. Med. Wschr.* — 1981. — Bd 111, N 43. — P. 1590–1596.
62. Trip M. D., Wiersinga W. et al. // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91, N 5. — P. 507–511.
63. Van Beeren, Bakker, Wiersinga W. M. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 6. — Abstract 42.
64. Yamazaki K., Yamada E. // *J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 137, N 11.
65. Zhu Y. P., Bilous M., Boyages S. C. // *Autoimmunity*. — 1995. — Vol. 20, N 3. — P. 201–207.

Поступила 15.03.01

© Е. А. ТРОШИНА, Н. В. МАЗУРИНА, 2002

УДК 615.252.03:616.441-006.5(048.8)

Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина

Л-ТИРОКСИН И ЙОДИД КАЛИЯ В ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВОГО КОЛЛОИДНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Выбор правильной тактики лечения пациента с эутиреоидным узловым зобом является одним из самых актуальных вопросов тиреологии. Это связано с тем, что данная патология щитовидной железы занимает внушительное место среди всех тиреоидных заболеваний. Довольно часто чрезмерно радикальный подход к проблеме узлового зоба служит причиной необоснованных оперативных вмешательств, чреватых осложнениями. С другой стороны, эффективность консервативного лечения узлового зоба является предметом дискуссии среди специалистов. Тем не менее консервативное лечение узлового зоба остается единственным научно

обоснованным методом, позволяющим реально уменьшить прогрессирование заболевания и как следствие снизить частоту оперативных вмешательств.

Несмотря на то что терапевтические алгоритмы, используемые при узловом эутиреоидном зобе, известны и определены, существуют проблемы, с которыми практически врач-эндокринолог сталкивается ежедневно:

— что рекомендовать пациенту с узловым зобом, который получал адекватное лечение L-тироксином в течение 6–12 мес с клиническим эффектом?