

Эффективность хирургического лечения амиодарон-индуцированного тиреоидита

Marilla Dickfos^{1*}, Robert Franz²

¹ General Surgery Department, Royal Brisbane Women's Hospital, Bowen Bridge Rd & Butterfield St, Herston QLD 4029, Australia

² The Prince Charles Hospital, Rode Rd, Chermside West QLD 4032, Australia

Цель. Амиодарон, относящийся к антиаритмическим препаратам III класса, является жизненно важным лекарством, однако он способен провоцировать развитие амиодарон-индуцированного тиреоидита (АИТ) – редкого, но сложного и угрожающего жизни побочного эффекта. АИТ может вызвать серьезную сердечную дисфункцию и привести к сердечной недостаточности. Заболевание обычно поддается медикаментозному лечению, но небольшая группа пациентов не отвечает на терапию, и у них функция сердечно-сосудистой системы продолжает ухудшаться. Больным из этой группы обычно выполняют тотальную тиреоидэктомию. Без хирургического удаления щитовидной железы состояние пациентов ухудшается; смертность среди непрооперированных пациентов достигает 30–50%. Целью данного исследования был поиск признаков, которые бы позволили более точно определить момент, когда пациента следует направлять на операцию, а также оценка эффективности этого метода лечения.

Методы. Нами был проведен ретроспективный анализ серии случаев АИТ у пациентов, которым была выполнена тотальная тиреоидэктомия с целью лечения АИТ в период с 1998 по 2015 г., что было необходимо для оценки эффективности такой терапии, а также показаний для нее.

Результаты. Мы наблюдали быстрое и значительное снижение уровня T_4 после операции. Симптомы заболевания, как правило, исчезали после операции. Однако каких-либо четких показателей того, как долго следует проводить медикаментозную терапию, в рамках данной когорты больных нами выявлено не было.

Заключение. Врачам следует рассматривать хирургическое вмешательство как действенный и эффективный способ лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. Тем не менее остается неясным, когда следует направлять пациентов на это лечение. При лечении этих сложных пациентов следует применять индивидуальный подход.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидит, тиреоидэктомия, эндокринная хирургия.

Efficacy of the surgical management of amiodarone-induced thyroiditis

Marilla Dickfos^{1*}, Robert Franz²

¹ General Surgery Department Royal Brisbane Women's Hospital, Bowen Bridge Rd & Butterfield St, Herston QLD 4029, Australy

² The Prince Charles Hospital, Rode Rd, Chermside West QLD 4032, Australy

Aim. Amiodarone, a class III anti-arrhythmic can be a life-saving medication however it can also cause amiodarone-induced thyroiditis (AmIT). Though rare, it is a complex and life-threatening side effect. AmIT can cause significant cardiac dysfunction and lead to cardiac failure. Though generally treated medically, a small sub-group do not respond and their cardiovascular function continues to deteriorate. This select group is referred for a semi-elective total thyroidectomy. Without surgical removal of their thyroid gland these patients will continue to deteriorate, with a 30–50% mortality rate for those not operated on. The aim of this study was to assess for any indicators as to when these patients should be referred for total thyroidectomies and the efficacy of this method of treatment.

Method. A case series of patients with amiodarone-induced thyroiditis treated with a total thyroidectomy from 1998–2015 was used to retrospectively assess the efficacy and indicators for surgery.

Results. T_4 values decreased quickly and significantly after surgery. Patients' symptoms mostly resolved after surgery. No clear indicators were found to be common throughout the cohort as to how long medical therapy should be pursued.

Conclusion. Clinicians should view surgery as an effective and efficient treatment avenue for amiodarone-induced thyrotoxicosis. However, it is not clear when this treatment should be instigated. A case-by-case approach should be adopted when treating these complicated patients.

Key words: thyroid gland, thyroiditis, endocrine surgical procedures, thyroidectomy.

Введение

Амиодарон, относящийся к антиаритмическим препаратам III класса, входит в число жизненно важных лекарственных средств для лечения тахиаритмий. Было продемонстрировано, что данный препарат улучшает показатели выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью, а также может быть чрезвычайно полезен в том случае, когда другие антиаритмические препараты неэффективны или противопоказаны; однако следует иметь в виду, что у него имеются многочисленные побочные эффекты [1]. Около 37% молекулярной массы амиодарона составляет йод, таким образом, у принимающих его пациентов потребление йода в 50–100 раз превышает его суточную потребность. Это может спровоцировать повышение продукции гормонов щитовидной железы. Кроме того, амиодарон способен угнетать периферическое дейодирование тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3) за счет ингибирования 5'-йодтирониндейодиназы [2].

Подобное вмешательство в функцию щитовидной железы может привести к развитию такого сложного и опасного для жизни побочного эффекта, как амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АИТ), распространенность которого в Австралии достигает 3–5% [3]. Ведение таких пациентов является сложной задачей из-за отсутствия реакции на лекарственные средства, ухудшения тахиаритмии у больных с плохой сердечной функцией и возможной необходимости продолжать терапию амиодароном с целью контроля аритмии [3]. АИТ способен вызвать серьезную сердечную дисфункцию и привести к сердечной недостаточности. Кардиологам обычно рекомендуется провести оценку функции щитовидной железы и ее морфологии перед назначением амиодарона [1]. Длительность лечения амиодароном до момента появления симптомов АИТ варьирует от 2 до 47 мес [4].

Тиреотоксикоз диагностируется клинически, а также на основании результатов лабораторных исследований функции щитовидной железы. У пациентов наблюдаются следующие симптомы: рецидив и/или ухудшение аритмии с сердечной недостаточностью, нервозностью, тремором, усталостью, мы-

шечной слабостью и потерей веса [5]. Начало, как правило, стремительное. Результаты лабораторного обследования обычно показывают низкий уровень тиреотропного гормона (ТТГ), высокий уровень T_4 и нормальный или слегка повышенный уровень T_3 . До сих пор существует мало доказательств аутоиммунного механизма развития данной патологии, так как уровни антитиреоглобулина, антимикросомальных антител, антител к рецептору тиреотропного гормона в сыворотке обычно находятся на недетектируемом уровне.

Другие формы йод-индуцированного тиреотоксикоза лечатся, как правило, консервативно, так как они по своей природе являются самоограничивающимися. Длительный период полувыведения амиодарона (~107 дней) означает, что пациенты по-прежнему подвергаются его терапевтическому воздействию в течение долгого времени после его отмены. Консервативное лечение может быть нецелесообразным вследствие ассоциированной с ним сердечной дисфункции, так как АИТ может усугублять уже имеющиеся аритмии, сердечную недостаточность, стенокардию и кардиомиопатию [1]. Современная практика предполагает отмену амиодарона в тех случаях, когда это возможно, однако из-за длительного периода полувыведения препарата это может и не повлиять на клиническую ситуацию. Помимо этого, ингибирование периферического дейодирования способно вызвать парадоксальное ухудшение состояния пациента после отмены лечения.

Мужчины более предрасположены к заболеванию, чем женщины; соотношение больных мужского и женского пола составляет ~3 : 1. Наблюдается тенденция к более высокой распространенности заболевания в регионах с йододефицитом. Выделяют три типа АИТ. АИТ I типа возникает у людей с аномальной щитовидной железой вследствие феномена йод-Базедов, когда значительные количества потребляемого йода демаскируют лежащую в основе автономную щитовидную железу. АИТ II типа представляет собой деструктивный тиреоидит, ведущий к освобождению преформированных гормонов из в сущности нормальной щитовидной железы.

АИТ III типа представляет собой смешанный вариант. Гистопатологические особенности всех типов включают в себя выраженное разрушение фолликулов, воспаление и фиброз [6].

Лечение этого заболевания является весьма сложной задачей, механизмы – малоизученными, отсутствует проверенный арсенал лекарственных средств, хотя в литературе имеются данные о том, что в 20% случаев наступает спонтанная ремиссия [1]. В Австралии АИТ I типа лечат, назначая одновременно тионамиды (которые блокируют синтез гормонов путем вмешательства в органификацию йода и взаимодействие йодтирозинов) и перхлорат калия (который конкурентно блокирует попадание йодида в щитовидную железу).

АИТ II типа обычно лечат стероидами, так как данная форма представляет собой воспалительное поражение щитовидной железы [7, 8]. Рекомендуются назначение преднизона в дозе 40–60 мг/сут; такое лечение часто приводит к улучшению в течение 1–2 нед.

Прием глюкокортикоидов необходимо продолжать в течение 2–3 мес, а затем медленно уменьшить их применение, чтобы избежать рецидива [7, 8]. Назначение радио-йодтерапии нецелесообразно вследствие сниженного поглощения йода, отдаленного по времени эффекта такой терапии и потенциальной опасности дальнейшего высвобождения гормона [9]. Смешанные формы лучше всего лечить сочетанием вышеупомянутых препаратов [10].

Лечение может не сразу стать эффективным, иногда требуется ждать до 4 мес, пока препараты начнут действовать. Ни один из режимов лечения не продемонстрировал стабильную эффективность. Эти пациенты уже имеют сердечную дисфункцию и не могут переносить гипертиреоз, следовательно, требуют оперативного лечения АИТ [11]. Лекарственные препараты имеют серьезные побочные эффекты. Тионамиды требуют поддержания высокой дозы, а перхлорат калия оказывает нефротоксическое действие, вызывает супрессию костного мозга и требует как минимум 8 нед терапии. Глюкокортикоиды ингибируют монодейодиназу, усугубляя T_4 -тиреотоксикоз [12].

В целом трудности, ассоциированные с медикаментозной терапией, включают в себя следующие аспекты:

- амиодарон может быть единственным эффективным препаратом и часто не может быть отменен;
- отмена амиодарона может привести к парадоксальному росту уровня T_3 , усугубляя тиреотоксикоз;
- достижение эутиреоидного состояния с помощью лекарств может занять месяцы;
- препарат может никогда не вызвать эффекта;
- препарат обладает известными побочными эффектами.

Плазмаферез и гемодиализ, дающие быстрое облегчение на короткий срок, очень дороги и непрактичны в долгосрочной перспективе.

У незначительного количества пациентов, не отвечающих на медикаментозную терапию, наблюдается неконтролируемый тиреотоксикоз с риском развития тиреотоксического криза, а также последней стадии сердечной недостаточности. Таким больным, как правило, выполняют тотальную тиреоидэктомию [7]. На сегодняшний день имеется минимальное количество исследований, посвященных данной проблеме; отсутствуют какие-либо рекомендации, регламентирующие назначение хирургического лечения. Обычно тотальная тиреоидэктомия является крайней мерой, однако следует рассмотреть возможность ее выполнения в начале лечения, поскольку она обеспечивает быстрое решение проблемы тиреотоксикоза и позволяет вновь назначить амиодарон [3].

Без тиреоидэктомии состояние этих пациентов продолжит ухудшаться; смертность составляет около 30–50%. Но ее уровень снижается до 0–13% при выполнении тиреоидэктомии [13]. Парадокс АИТ заключается в том, что заболевание часто возникает именно у тех пациентов, которые нуждаются в приеме амиодарона по жизненным показаниям (при угрожающих жизни аритмиях), в то же время эти пациенты менее всего способны переносить тиреотоксикоз.

У этих больных наблюдается значительное улучшение их функционального статуса после тиреоидэктомии [3]. Безусловно,

медикаментозная терапия более предпочтительна, но только в случае, если она эффективна. Если же мы имеем дело с тяжелым заболеванием и неконтролируемой токсичностью, особенно при значительном повышении уровня T_3 , пациенту несомненно показана тиреоидэктомия. Было установлено, что эта процедура является не только спасительной мерой, лишенной осложнений, но и единственным способом продолжать терапию амиодароном [14].

Таким образом, признано, что операция показана в следующих ситуациях:

- 1) когда амиодарон необходим, несмотря на тиреотоксикоз;
- 2) при АИТ I типа или смешанного типа, так как заболевание щитовидной железы может быть похоже на болезнь Грейвса, а следовательно, поддерживать тиреотоксикоз, которому способствует амиодарон;
- 3) пациентам, ожидающим пересадки сердца;
- 4) в случае неудачи лечения.

На сегодняшний день основную сложность представляет определение стандартных критериев неудачи медикаментозного лечения, чтобы избежать экстренной тиреоидэктомии [15].

Было показано, что хирургическое лечение быстро решает проблему тиреотоксикоза, а пациенты восстанавливаются в течение нескольких дней вместо длительных месяцев лечения без определенного результата [6]. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки рекомендаций, регламентирующих стратегию пробного медикаментозного лечения таких пациентов и его длительность. Целью данного исследования было детальное исследование случаев АИТ для поиска каких-либо индикаторов, которые бы позволили более точно определить момент, когда пациента следует направлять на операцию. Кроме того, описание данной серии случаев было направлено на то, чтобы продемонстрировать эффективность тотальной тиреоидэктомии в лечении АИТ.

Актуальность

Эта серия случаев демонстрирует, насколько эффективна операция в лечении АИТ. Это исследование предоставляет врачам

доказательства того, что длительная медикаментозная терапия может быть не самым лучшим способом лечения таких пациентов, в то время как операция способна быстро улучшить состояние больных. Это исследование также показывает, насколько отличаются друг от друга пациенты, а следовательно, каждый случай требует детального рассмотрения на индивидуальной основе.

Методы

Нами был выполнен ретроспективный анализ результатов гистологических исследований щитовидной железы, а также медицинских карт пациентов, подвергнувшихся тотальной тиреоидэктомии в целях лечения АИТ в The Prince Charles Hospital (ТРНС, Австралия) в период с января 1998 г. по ноябрь 2015 г. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом по биомедицинским исследованиям при ТРНС.

Предоперационные обследования

Помимо основных демографических данных нами были собраны сведения о наличии у пациентов сопутствующих заболеваний, ранее диагностированных заболеваний щитовидной железы и ее функции, показания для назначения амиодарона, информация о дозировке и длительности лечения до момента постановки диагноза. Мы также зафиксировали симптомы тиреотоксикоза, проводимую медикаментозную терапию (включая используемые препараты, дозировки и продолжительность лечения), показания для тиреоидэктомии и результаты оценки кардиологического статуса. Функции сердца и щитовидной железы оценивались в три момента времени: на момент постановки диагноза, перед операцией и после нее.

В частности, среди параметров, оценка которых проводилась во все три момента времени, были следующие: функция щитовидной железы (T_4 , T_3 , ТТГ, антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреоидной пероксидазе (антиТПО), антитела к рецептору тиреотропного гормона), пульс и частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), фракция выброса сердца (ФВ; в соответствии с рекомендациями Нью-Йорк-

ской ассоциации кардиологов), результаты эхокардиографии и данные о симптомах.

Анестезия и хирургическое вмешательство

Все операции проводились под общим наркозом. В каждом случае тиреоидэктомия была максимально полной.

Послеоперационные обследования

Для оценки разрешения АИТ нами проводился послеоперационный мониторинг функций щитовидной железы, а также симптомов.

Результаты

Группа пациентов с АИТ

С января 1998 г. по ноябрь 2015 г. 11 пациентов подверглись тотальной тиреоидэктомии под общим наркозом с целью лечения АИТ. Основные характеристики пациентов представлены в таблицах ниже. Таблица 1

иллюстрирует демографические показатели и особенности применения амиодарона.

Таблица 2 содержит информацию о клиническом состоянии больных с АИТ до операции.

Тип АИТ не был четко задокументирован ни для одного из пациентов, выбор лекарственных средств производился на усмотрение лечащего врача. В таблице 3 содержатся данные о медикаментозном лечении, его длительности и возникших побочных эффектах.

Таблица 4 иллюстрирует послеоперационное состояние пациентов, а также содержит данные гистологического исследования.

Диаграммы, представленные на рисунке, обеспечивают графическое представление данных по лечению каждого пациента с АИТ и уровням T_4 в различные моменты времени. Диаграммы указывают, когда препараты были назначены, отменены или были изменены дозировки. Они также отражают тот момент времени, когда пациент был прооперирован, и послеоперационные значения T_4 .

Таблица 1. Демографические показатели и особенности применения амиодарона

Пациент	Возраст, лет	Пол	Показания для назначения амиодарона	Длительность применения амиодарона перед операцией, мес	Длительность тиреотоксикоза перед операцией, нед
1	70	М	ЖТ	40,5	8
2	82	М	ФП	38	9
3	51	М	НЖТ/ТП	5	11
4	52	М	ФЖ	9	1,5
5	68	М	ФП	20	13
6	51	Ф	ЖТ	>29	2
7	59	М	ФП	15	7
8	52	М	ЖТ	43	6
9	48	М	ФП	21	2,5
10	63	М	ФП	33	7,5
11	34	Ф	ТП	14	14

Примечание: ЖТ – желудочковая тахикардия, ФП – фибрилляция предсердий; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; ТП – трепетание предсердий; ФЖ – фибрилляция желудочков.

Таблица 2. Предоперационная оценка функций щитовидной железы и сердца

Пациент	Симптомы перед операцией	Результаты предоперационной проверки сердечной функции	Предоперационный уровень T ₄ , пмоль/л	Предоперационный уровень ТТГ, мЕ/л
1	Боль в груди, сердцебиение, обмороки, повышенное потоотделение	Установлен кардиостимулятор. ЧСС: 68, АД: 140/75 мм рт. ст., ФВ: 20%	39	0,2
2	Головокружение, сердцебиение, ощущение “пропущенных” ударов, тремор, диарея, повышенный аппетит и потеря веса	Фибрилляция предсердий. ЧСС: 120, АД: 130/80 мм рт. ст., ФВ: 58% (за 8 мес до операции)	65	0,08
3	Сердцебиение	Синусовый ритм. ЧСС: 70, АД: 115/70 мм рт. ст., ФВ: 68% (за 9 лет до операции)	22	0,05
4	Диарея (в условиях инфекционного колита)	Синусовый ритм. ЧСС: 55, АД: 150/80 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась	29	0,1
5	Сердцебиение, тремор, потеря веса и повышенная раздражительность	Синусовый ритм. ЧСС: 65, АД: 125/70 мм рт. ст., ФВ: 39%	34	0,05
6	Редкие случаи сердцебиения	Установлен кардиостимулятор. ЧСС: 78, АД: 135/60 мм рт. ст., ФВ: 27–30%	71	0,1
7	Ортопноэ, ПНО, ОФН, ФП, снижение аппетита, утомляемость	Фибрилляция предсердий. ЧСС: 90, АД: 110/70 мм рт. ст., ФВ: 25%	46	0,1
8	Вялость, снижение толерантности к физической нагрузке	Синусовый ритм. ЧСС: 60, АД: 150/70 мм рт. ст., ФВ: 63%	73	0,2
9	Одышка, тахикардия, приливы жара и озноб	Синусовый ритм. ЧСС: 122, АД: 170/80 мм рт. ст., ФВ: 67%	120	0,05
10	Вялость, потеря веса, диарея и рвота. Лихорадка в течение месяца на фоне инфекционного эндокардита. Энцефалопатия и СМОД	Фибрилляция предсердий. ЧСС: 70, АД: 130/51 мм рт. ст., ФВ: 50–60%	47	0,5
11	Периферический отек, задержка жидкости, тошнота, абдоминальный дискомфорт, вялость	Установлен кардиостимулятор. ЧСС: 60, АД: 90/43 мм рт. ст., ФВ: 19%	76	0,05

Примечание: СМОД – синдром множественной органной дисфункции, ПНО – пароксизмальная ночная одышка, ОФН – одышка при физической нагрузке, ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 3. Медикаментозное лечение

Пациент	Препараты	Длительность пробного медикаментозного лечения, нед	Побочные эффекты от препаратов
1	Карбимазол, преднизон	8	Нет
2	Бета-блокаторы, карбимазол и преднизон	9	Нет
3	Бета-блокаторы, карбимазол и преднизон	11	Нет
4	Карбимазол, преднизон	1,5	Нейтропения
5	Бета-блокаторы, карбимазол и преднизон	13	Нет
6	Бета-блокаторы, карбимазол и преднизон	2	Снижение толерантности к физическим упражнениям
7	Бета-блокаторы, карбимазол и преднизон	7	Нет
8	Бета-блокаторы, карбимазол, преднизон и холестирамин	6	Нет
9	Бета-блокаторы, карбимазол, преднизон, холестирамин и препараты лития	2,5	Нет
10	Бета-блокаторы, карбимазол и преднизон	7,5	Нет
11	Бета-блокаторы, карбимазол и преднизон	14	Нет

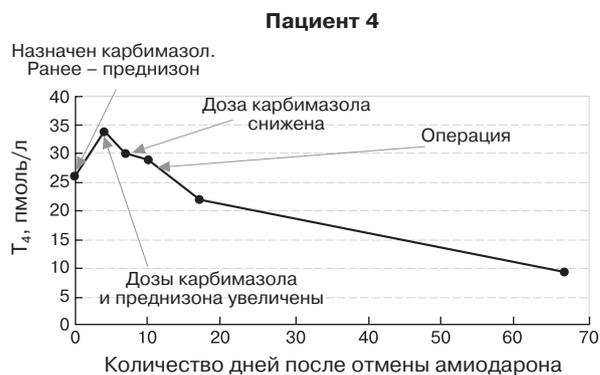
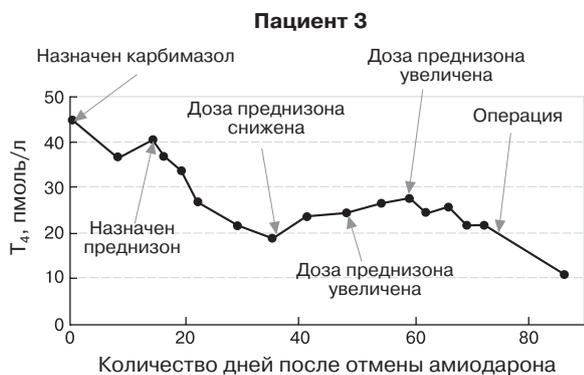
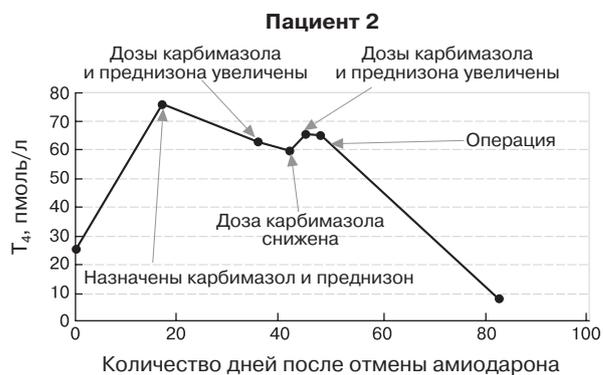
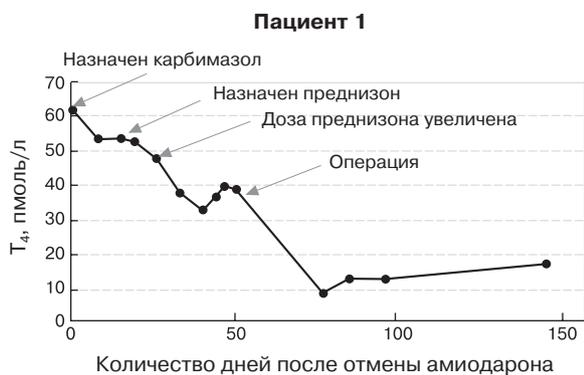
Таблица 4. Послеоперационное состояние

Пациент	Гистопатология	Масса железы, г	Послеоперационный уровень T ₄ , пмоль/л	Послеоперационные симптомы	Послеоперационная сердечная функция
1	Соответствует АИТ	14,15	9,1	Отсутствуют	Установлен кардиостимулятор. ЧСС: 69, АД: 110/60 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась
2	Соответствует АИТ	37	8,1	Стеснение в груди и одышка	Фибрилляция предсердий. ЧСС: 103, АД: 130/75 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась
3	Соответствует АИТ	26	11	Боль в горле	Синусовый ритм. ЧСС: 70, АД: 115/70 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась
4	Соответствует АИТ	33,7	22	Отсутствуют	Нормальный синусовый ритм. ЧСС: 84, АД: 156/102 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась
5	Соответствует АИТ	26	13	Тремор	Синусовый ритм. ЧСС: 58, АД: 120/70 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась
6	Соответствует АИТ	27,9	67	Отсутствуют	Установлен кардиостимулятор. ЧСС: 65, АД: 105/60 мм рт. ст., ФВ: 32%
7	Соответствует АИТ	33	6,1	Боль в месте хирургического вмешательства	Фибрилляция предсердий. ЧСС: 99, АД: 161/89 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась
8	Соответствует АИТ	62	*	Отсутствуют	Синусовый ритм. ЧСС: 70, АД: 143/77 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась
9	Соответствует АИТ	61	96	Отсутствуют	Синусовый ритм. ЧСС: 108, АД: 150/80 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась

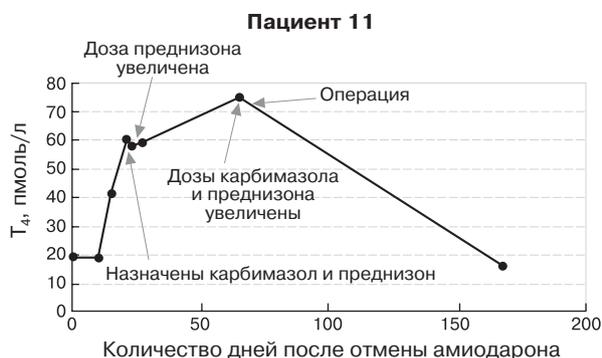
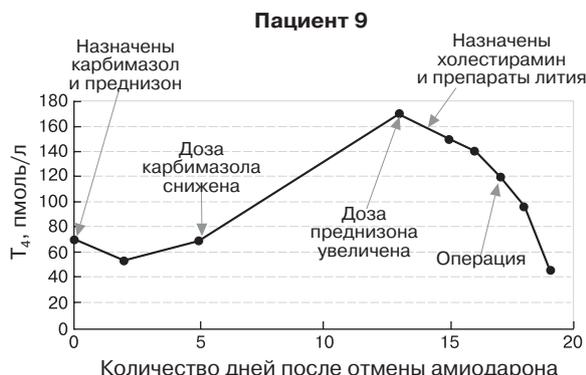
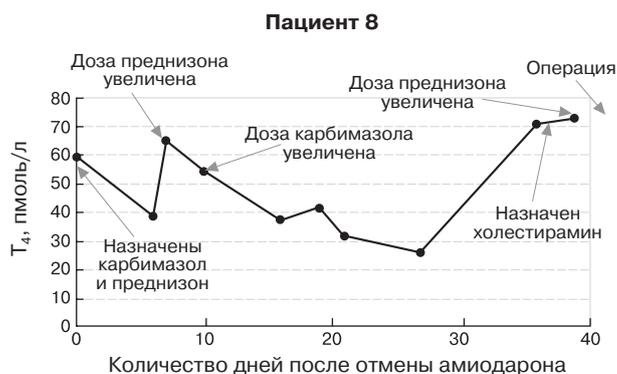
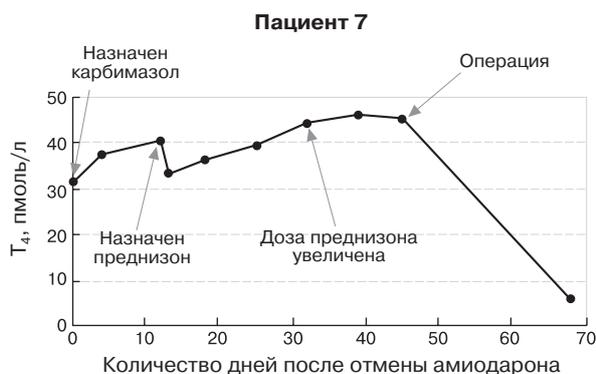
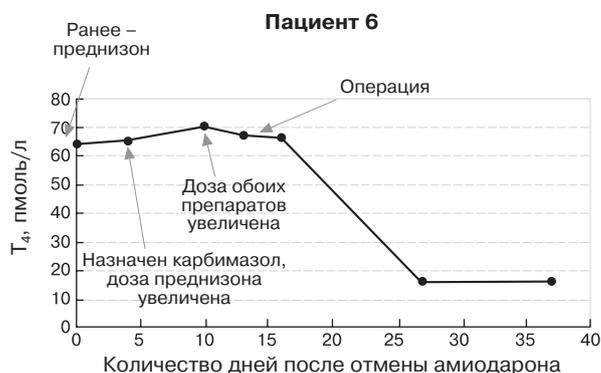
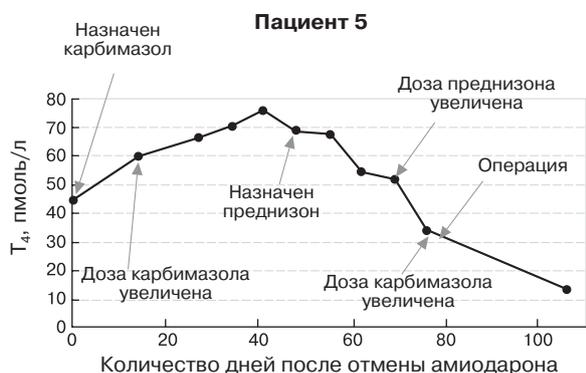
Таблица 4 (окончание).

Пациент	Гистопатология	Масса железы, г	Послеоперационный уровень T_4 , пмоль/л	Послеоперационные симптомы	Послеоперационная сердечная функция
10	Ткань щитовидной железы без особенностей	25	14	Энцефалопатия	Фибрилляция предсердий. ЧСС: 76, АД: 170/60 мм рт. ст., ФВ: 50%
11	Диффузное увеличение с атакой фолликулов и инфильтрирующим коллоидом (диагноз не установлен)	29,6	16	Отсутствуют	Установлен кардиостимулятор. ЧСС: 60, АД: 90/43 мм рт. ст., ФВ: не оценивалась

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ФВ – фракция выброса сердца.



Концентрация T_4 в крови пациентов с АИТ от постановки диагноза до послеоперационного периода.



Концентрация T_4 в крови пациентов с АИТ от постановки диагноза до послеоперационного периода.

Обсуждение

Особенности The Prince Charles Hospital

Исследование выполнялось на базе The Prince Charles Hospital, который является крупным специализированным лечебно-диагностическим учреждением на 630 койко-мест в 10 километрах от города Брисбен (столица штата Квинсленд). The Prince Charles Hospital – это главный кардиологический центр штата Квинсленд, а также всей северной части Нового Южного Уэльса. Он предоставляет специализированную помощь в области сложной интервенционной кардиологии, лечения структурных заболеваний сердца, электрофизиологии сердца. Госпиталь является центром специализированных государственных услуг, включая трансплантацию сердца и легких, лечение у взрослых кистозного фиброза, врожденных болезней сердца, прогрессирующей сердечной недостаточности, проведение чрескожной клапанной терапии, а также оказание комплексной кардиологической помощи.

Такие особенности центра обеспечивают основу для лучшего ведения пациентов этой группы. Больные, у которых диагностировали АИТ в The Prince Charles Hospital, были из группы пациентов с серьезной сердечно-сосудистой патологией. Это значительно отличается от других больниц, которые не имеют дело с такими пациентами, следовательно, интерпретацию результатов нужно проводить, имея это в виду.

Демографические характеристики

При изучении случаев АИТ нами был выявлен ряд особенностей, которые уже были ранее описаны в литературе. Во-первых, как видно из табл. 1, АИТ чаще наблюдается среди мужчин. В нашем исследовании соотношение пациентов мужского и женского пола составило 9 : 2, что сопоставимо с данными других исследований, где это соотношение составило 3 : 1 [3]. Предполагается, что подобное распределение связано с более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и более частым применением амиодарона среди мужчин.

Противоположная тенденция наблюдается среди пациентов без АИТ, где преобладают женщины, как хорошо известно для других заболеваний щитовидной железы.

Во-вторых, мы обнаружили, что длительность приема амиодарона до появления симптомов была различной. Ранее это уже было отмечено в исследовании S. Mariotti и соавт. (1999), где длительность приема до появления симптомов варьировала от 2 до 47 мес; аналогичные значения, полученные в рамках нашего исследования, попадают в этот диапазон (табл. 1) [4]. В-третьих, промежуток времени между постановкой диагноза и операцией также сильно различался. Вероятнее всего, это связано с отсутствием регламентирующих документов по ведению таких пациентов. Однако все пациенты оперировались в пределах срока, соответствующего периоду полувыведения амиодарона (~107 дней). Таким образом, даже при возможности всех пациентов прекратить прием амиодарона остаточные его количества могли оставаться в организме больных. Это означает невозможность каких-либо выводов относительно саморазрешения АИТ после элиминации препарата.

Диагностика АИТ

Диагноз АИТ устанавливался у каждого пациента на основании повышенного уровня T_4 , пониженного уровня ТТГ, неопределяемого уровня антител и факта применения амиодарона. У двух пациентов были выявлены повышенные уровни антиТПО, тем не менее им также бы поставлен диагноз АИТ командой эндокринологов, вовлеченных в исследование, что потом подтвердилось гистологическим исследованием.

Тип АИТ не был зафиксирован ни в одном из 11 случаев. Это вполне понятно, поскольку дифференцировка различных типов АИТ достаточно сложна. В то же время тип АИТ определяет стратегию лечения, поэтому в данном случае режимы терапии полностью зависели от врача. В ходе сбора данных разные врачи отвечали за диагностику, лечение и направление этих больных. Возможно, этот факт обусловил некие различия в стратегии ведения пациентов.

Лечение АИТ

Медикаментозное лечение АИТ обычно начинали по одной из двух схем: 1) карбимазол с последующим добавлением преднизона ($n = 3$) или 2) карбимазол совместно с преднизоном ($n = 6$, но двое из них уже получали преднизон на момент постановки диагноза). Это позволяет предположить, что у 3 пациентов, вероятно, диагностировали АИТ I типа. Дисфункция щитовидной железы была ранее зафиксирована только у одного пациента, а у двух остальных был диагностирован зоб. На основании этих данных пациентам изначально был назначен только карбимазол.

Длительность пробного лечения карбимазолом составила в среднем 22 дня (диапазон 12–48 дней). В случае недостаточного ответа на терапию карбимазолом в схему лечения добавляли преднизон. Вероятно, в данном случае врачи пересматривали диагноз пациентов, склоняясь в сторону смешанного типа АИТ.

Все пациенты, за исключением двух, получали бета-блокаторы, но эти препараты были включены в обычную схему лечения еще до постановки диагноза АИТ. Это вполне ожидаемо, поскольку у данной категории больных часто наблюдается серьезная сердечная дисфункция.

Два пациента также получали пробное лечение дополнительными препаратами; пациенту 8 был назначен холестирамин, пациенту 9 – холестирамин и препарат лития. Холестирамин представляет собой ионообменную смолу, которая препятствует эндогенной абсорбции тиреоидных гормонов, а также блокирует энтерогепатическую циркуляцию [16]. Литий способен ингибировать высвобождение тиреоидного гормона и угнетать йодирование остатков тирозина, но редко используется из-за своей токсичности [17]. Оба этих препарата применялись на поздних стадиях лечения, вероятно, будучи последней попыткой контролировать тиреотоксикоз перед тем, как направить пациента на операцию.

Данное исследование охватило более 17 лет, а рассматриваемые пациенты наблюдались различными врачами. За это время было выполнено много исследований и раз-

работок, проливающих свет на патофизиологию и лечение АИТ. Таким образом, контролируемый режим лечения в этой группе пациентов был маловероятен. В целом были использованы приблизительно одинаковые дозировки препаратов, аналогичные таковым, описанным в других работах [8].

Сроки проведения операции

На рисунке показана эффективность медикаментозной терапии для каждого пациента. Показанные на рисунке точки и собранная информация полностью зависели от регулярности обследования пациентов. Как видно из графиков, используемые лекарства оказывали либо временное, либо незначительное влияние на значения T_4 .

Длительность пробного лечения сильно варьировала у разных пациентов. Ранее это уже описывалось в литературе, и была отмечена необходимость разработки руководства по лечению данного заболевания. Однако не было никаких доказательств существования неких пороговых уровней T_4 или длительности медикаментозной терапии, которые бы однозначно говорили о необходимости направления пациента на операцию. Продолжительность медикаментозного лечения варьировала от 1,5 до 14 нед, наиболее высокие предоперационные значения T_4 колебались в пределах 34–170 пмоль/л. На основании этих результатов можно заключить, что лечение каждого пациента лучше проводить на индивидуальной основе, а решение о направлении на операцию не может быть принято только на основании уровня T_4 или длительности медикаментозной терапии.

Два пациента были прооперированы в течение 2 нед или ранее (пациенты 4 и 6). Показанием для направления на операцию в обоих случаях было отсутствие ответа на медикаментозную терапию. В литературе рекомендуют более длительное испытание препаратов у гемодинамически стабильных пациентов. Это еще один пример различных подходов врачей к лечению данного заболевания.

При индивидуальном рассмотрении пациентов принципы их ведения становятся более понятными. Сравнение данных медицинских карт двух пациентов с чрезвычайно

длительным дооперационным тиреотоксикозом иллюстрирует ту значительную разницу, которая может быть между двумя пациентами.

Например, пациент 9 относительно недавно (2 мес назад) перенес пересадку сердца и проходил тяжелое и длительное восстановление после этой операции, когда у него развился АИТ. Он был прооперирован через 2,5 нед вследствие неспособности компенсировать повышенную напряженность сердечно-сосудистой системы. У этого пациента также наблюдалась энцефалопатия, развившаяся вследствие синдрома множественной органной дисфункции. На момент постановки диагноза ЧСС у этого пациента достигала 125 ударов в минуту, а АД – 200/80 мм рт. ст. Такие значения сохранялись как до, так и после операции. Оценка его сердечной функции, проведенная за 2 дня до хирургического вмешательства методом эхокардиографии, показала нормальные размеры и функции левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 65%, нормальные размеры и функции правого желудочка, дилатацию обоих предсердий и нормальное состояние клапанов. У пациента не было осложнений после вмешательства, но, к сожалению, он скончался через 4 дня после операции по другим причинам.

В качестве другого примера можно привести пациентку 11 с многочисленными врожденными пороками сердца (были ранее скорректированы), трепетанием предсердий, установленным кардиостимулятором и автоматическим имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором (АИКД), которая была прооперирована через 14 нед после постановки диагноза. У нее наблюдалась серьезная сердечная дисфункция, ФВЛЖ – 19%, конечный диастолический диаметр левого желудочка – 6 см (в норме 3,9–5,3 см), сильно расширенный дисфункциональный правый желудочек, систолическое давление в правом желудочке – 48 мм рт. ст. (в норме для пациентов младше 50 лет 21,6–33 мм рт. ст.), а также митральная регургитация 2-й степени и трикуспидальная регургитация 3-й степени [18].

Несмотря на тяжелое состояние сердца пациентки, она была направлена на опера-

цию только через 14 нед, в течение которых у нее сохранялся тиреотоксикоз. Схема терапии у нее менялась только дважды, в том числе за день до операции. Тем не менее в течение этого времени она оставалась гемодинамически стабильной с ЧСС 60 ударов в минуту, АД 99/43 мм рт. ст. до операции и 134/54 мм рт. ст. после операции. У пациентки наблюдались следующие симптомы: периферические отеки, задержка жидкости в организме, тошнота, абдоминальный дискомфорт и вялость. Послеоперационный период проходил хорошо, лишь с незначительными проявлениями гипокальциемии, которая впоследствии исчезла после отторжения трансплантата после пересадки сердца, проведенной два года спустя.

Можно предположить, что пациент 9 был срочно направлен на операцию из-за его уровня T_4 . У него действительно были самые высокие значения T_4 – 120 пмоль/л. Однако при рассмотрении значений T_4 у других пациентов мы обнаружили, что очевидной корреляции между временем операции и значениями T_4 нет. Например, второе по величине значение T_4 было зафиксировано у пациентки 11 (76 пмоль/л), однако она была прооперирована лишь через 14 нед. Результаты нашего анализа указывают на то, что наиболее важным критерием для оценки необходимости операции была не степень сердечной дисфункции, сопутствующие заболевания или концентрация T_4 , а клиническое состояние пациента.

Еще одним важным фактором, который следует принимать во внимание, является количество методов лечения, доступных пациентам. Это лучше всего проиллюстрировать при сравнении пациентов 1 и 4. Пациент 1 был прооперирован через 8 нед после постановки диагноза, а пациент 4 – через 1,5 нед. У пациента 1 наблюдалась плохая сердечная функция с фракцией выброса лишь 25% на фоне дилатационной кардиомиопатии, установлен АИКД, ишемическая болезнь сердца средней тяжести, заменен аортальный клапан (на механический), ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, депрессия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническая болезнь почек (ХБП, IV стадия), гипертензия, гипогонадизм,

вторичный гипотиреоз, железodefицит, синдром беспокойных ног, а также мозжечковый эмболический инсульт справа в анамнезе. Пациент 4 перенес трансплантацию сердца за год до развития АИТ, сердечная функция у него была лучше. Однако у него наблюдались другие сопутствующие заболевания, в том числе сахарный диабет 2 типа, подагра, ХБП, ожирение, гастрэктомия и операция по поводу грыжи брюшной полости в анамнезе. Значения ЧСС, АД и T_4 были примерно одинаковы у этих пациентов. Основное различие их заключалось в том, что пациент 4 получал преднизон с момента пересадки сердца. Вполне возможно, что именно эта особенность повлияла на ведение этого больного, так как в этом случае можно лишь увеличить дозировку глюкокортикостероида (но не добавить его) для подавления симптомов, и он также вызывает иммуносупрессию. Вероятно, это и обусловило более раннее направление пациента 4 на операцию, несмотря на то что сердечная функция была хуже у пациента 1.

Таким образом, анализируя влияние клинического статуса, сопутствующих заболеваний, сердечной функции и уровня T_4 на промежуток между постановкой диагноза и операцией, мы установили, что неудовлетворительное клиническое состояние и отсутствие потенциальных методов лечения могут служить критериями для более короткого курса пробной медикаментозной терапии, назначаемой перед направлением пациента на хирургическое лечение. Однако поскольку сроки направления пациента на операцию зависят от субъективного мнения врачей, достаточно трудно четко выделить такой критерий.

Медикаментозное лечение и побочные эффекты

Пациент 4 был единственным участником, испытавшим побочный эффект, который был достоверно ассоциирован с проводимой терапией. Для устранения этого явления было принято решение о снижении дозировки карбимазола. И хотя это не привело к восстановлению уровня T_4 , реакция пациента на проводимую терапию все же замедлилась, и он был прооперирован в течение 4 дней.

У пациента 6 наблюдалось снижение толерантности к физическим нагрузкам, однако вопрос о том, явилось ли это следствием приема препарата, остается спорным, так как подобный эффект мог развиваться вследствие нарушенной сердечной функции.

Исключение составил пациент 8, который после операции был потерян для наблюдения. Видно, что хирургическое вмешательство оказало гораздо более сильный эффект на уровень T_4 по сравнению с медикаментозной терапией. Данные о концентрации T_4 у него собирались с момента постановки диагноза вплоть до двух последних измерений после операции. Дальнейшее отслеживание значений T_4 после операции было ограничено вследствие начала терапии тироксином у всех пациентов. Маловероятно, что последующий мониторинг уровня T_4 дал бы какие-либо преимущества данному исследованию.

Представляется достаточно сложным определить быстроту эффекта от хирургического лечения, так как определение уровня T_4 проводилось через некоторое время после операции. У пациентов 3, 4, 6, 9 и 10 оценка функций щитовидной железы проводилась в течение 2 нед после вмешательства, а у остальных 6 пациентов образцы забирались гораздо позже. В течение этих 2 нед пациенты 3, 6, 9 и 10 продемонстрировали как минимум двукратное снижение уровня T_4 . У пациента 6 тестирование проводилось лишь спустя 2 дня после операции, и его значение T_4 почти не отличалось от предоперационного. У пациента 9 через сутки после вмешательства было зафиксировано снижение уровня T_4 на 20%.

У пациента 4 забор образцов также был выполнен через два дня после операции; результаты обследования показали снижение концентрации T_4 с 29 до 22 пмоль/л. Следующее обследование было проведено через 52 дня после операции, когда уровень T_4 оказался равным 9,2 пмоль/л. Поскольку послеоперационное тестирование других пациентов выполнялось значительно позже, неизвестно, снижались ли их значения T_4 аналогичными темпами с последующим выходом на плато, или же снижение было более постепенным. На основании имеющихся

результатов можно утверждать, что хирургическое лечение было весьма эффективным в более чем 80% случаев ($n = 5/6$) уже через 2 нед после операции. Структурированное перспективное исследование с согласованной частотой отбора проб даст возможность определить более точно скорость ответа на хирургическое вмешательство.

Ограничения исследования

Как уже отмечалось ранее, данное исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь следует отметить небольшой объем выборки, что не позволяет выполнить адекватную статистическую обработку данных вследствие недостаточной статистической мощности исследования. Однако этот фактор присутствует во всех исследованиях, имеющих дело с редкими заболеваниями. Чтобы его преодолеть, необходимо задействовать большее количество медицинских учреждений, которые могут быть вовлечены в проспективные исследования, либо организовывать ретроспективный сбор данных ранее проведенных исследований и их анализ.

Еще одним ограничением в оценке эффективности хирургического лечения АИТ является отсутствие четкого расписания проведения тестов, направленных на оценку функции щитовидной железы. Как упоминалось выше, организация проспективного исследования с хорошо структурированной системой регулярных обследований помогла бы преодолеть это ограничение. Помимо этого, разница в подходах, применяемых разными хирургами и анестезиологами, также может вносить свой вклад и в идеале должна находиться под контролем. Однако редкость заболевания делает подобный контроль практически невозможным, тем не менее эти различия должны быть учтены при проведении статистического анализа.

Наше исследование представляет собой ретроспективный анализ историй болезни и результатов обследований, что свидетельствует о потенциальном наличии в нем ошибок. Одна из возможных ошибок связана с интерпретацией записей в медицинских картах и той информации, которая имела для каждого пациента. Несмотря на то что карты были тщательно проанализированы,

чтобы получить максимальное количество данных, не все сведения были доступны для каждого пациента. Недостаток информации обусловил невозможность полного анализа всех случаев, что препятствует документированию однозначных выводов.

Хотя всего один пациент был потерян для последующего наблюдения (которое проводилось в другом удаленном частном медицинском учреждении), это составило 9% от общей выборки пациентов с АИТ. Более масштабное исследование уменьшило бы этот показатель и повысило бы надежность результатов.

Заключение

Хирургическое вмешательство является эффективным способом лечения АИТ и дает пациентам возможность достигнуть эутиреоза посредством заместительной терапии. Мы не выявили корреляции между уровнем T_4 , длительностью медикаментозного лечения, ранее зафиксированными сопутствующими заболеваниями/сердечной функцией и срочностью при выполнении тиреоидэктомии. Единственной замеченной нами важной особенностью была тяжесть симптомов, испытываемых пациентом. Пациентам с более тяжелыми симптомами начинали лечение быстрее, чем тем, у кого степень компенсации гипертиреоза была выше, невзирая на имеющиеся у них серьезные сопутствующие заболевания.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов. При проведении данного исследования не использовалось какое-либо дополнительное финансирование.

Список литературы (References)

1. Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(4):494-502. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02119.x.
2. Claxton S, Sinha SN, Donovan S, et al. Refractory amiodarone-associated thyrotoxicosis: an indication for thyroidectomy. *Aust N Z J Surg*. 2000;70(3):174-178.
3. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac

- disease. *World J Surg.* 2006;30(11):1957-1961. doi: 10.1007/s00268-005-0673-x.
4. Mariotti S, Loviselli A, Murenu S, et al. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(1):55-63.
 5. Meurisse M, Gollogly L, Degauque C, et al. Iatrogenic thyrotoxicosis: causal circumstances, pathophysiology, and principles of treatment-review of the literature. *World J Surg.* 2000;24(11):1377-1385.
 6. Gough I, Meyer-Witting M. Surgery and anaesthesia for amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Aust N Z J Surg.* 2000; 70(3):155-156.
 7. 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 (Oxf).* 2002;56(1):33-38.
 8. Mehta AN, Vallera RD, Tate CR, et al. Total thyroidectomy for medically refractory amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2008;21(4):382-385. PMC2566909.
 9. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3515-3521. doi: 10.1210/jc.2012-1797.
 10. Lorberboym M, Schachter P. Drug-induced thyrotoxicosis: the surgical option. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(2):79-82.
 11. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg.* 2004;28(11):1083-1087. doi: 10.1007/s00268-004-7599-6.
 12. Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Is there a place for surgery? *World J Surg.* 1993;17(5):622-626. doi: 10.1007/bf01659125.
 13. Fideler FJ, Dieterich HJ, Schroeder TH. Fatal outcome during anaesthesia induction in a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(4): 337-339. doi: 10.1017/S0265021507002864.
 14. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? *World J Surg.* 1998;22(6):537-542; discussion 542-533.
 15. Pierret C, Tourtier JP, Pons Y, et al. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis: should surgery always be delayed for pre-operative medical preparation? *J Laryngol Otol.* 2012;126(7):701-705. doi: 10.1017/S0022215112000722.
 16. Mercado M, Mendoza-Zubieta V, Bautista-Osorio R, Espinoza-de los Monteros AL. Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3191-3193. doi: 10.1210/jcem.81.9.8784067.
 17. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(3):139-145. doi: 10.1177/2042018810382481.
 18. Armstrong DW, Tsimiklis G, Matangi MF. Factors influencing the echocardiographic estimate of right ventricular systolic pressure in normal patients and clinically relevant ranges according to age. *Can J Cardiol.* 2010;26(2):e35-39. PMC2851398.

Информация об авторах (Authors info)

***Marilla Dickfos**, MSci, MBBS; address: Bowen Bridge Rd & Butterfield St, Herston QLD 4029; Australia; phone: +61431265210; e-mail: marilladickfos@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7225-0760>

Robert Franz, MD, General Surgeon; e-mail: robert.franz@health.qld.gov.au; ORCID <http://orcid.org/0000-0002-7243-951X>

Как цитировать

Dickfos M, Franz R. Эффективность хирургического лечения амиодарон-индуцированного тиреоидита. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №2. – С. 90–104. doi: 10.14341/serg2017290-104

To cite this article

Dickfos M, Franz R. Efficacy of the surgical management of amiodarone-induced thyroiditis. *Endocrine Surgery.* 2017;11(2):90-104. doi: 10.14341/serg2017290-104

Рукопись получена: 24.07.2017. **Одобрена:** 22.08.2017. **Опубликована online:** 10.10.2017.

Received: 24.07.2017. **Accepted:** 22.08.2017. **Published online:** 10.10.2017.