

СООТНОШЕНИЕ СВОБОДНЫХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ АМИОДАРОН- ИНДУЦИРОВАННЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ 1 И 2 ТИПОВ

Улупова Е.О., Богданова Г.А., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Гринева Елена Николаевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-
Петербург, Россия, 194156.
E-mail: grineva_e@mail.ru

Статья поступила в редакцию 04.07.2018
и принята к печати 01.08.2018..

Резюме

Дифференциальный диагноз между амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 типа (АМИТ1) и 2 типа (АМИТ2) является серьезной клинической проблемой. Существующие сегодня диагностические тесты часто оказываются неспособными дифференцировать эти два типа тиреотоксического синдрома. В ряде исследований было обнаружено, что уровень Т4 и соотношение тиреоидных гормонов больных деструктивным тиреоидитом и болезнью Грейвса существенно отличаются. Так сывороточная концентрация Т4, была значимо выше, а соотношение Т3/Т4 ниже у больных с деструктивным тиреоидом по сравнению с этими показателями при болезни Грейвса. Поскольку известно, что АМИТ1 развивается у пациентов с латентной болезнью Грейвса, а АМИТ2 является деструктивным тиреоидитом, целью нашего исследования было оценить уровень свТ4 в сыворотке и соотношение св.Т4/св.Т3 при АМИТ1 и АМИТ2 в качестве дополнительного диагностического теста для дифференциальной диагностики этих типов тиреотоксикоза.

В исследование включили 45 пациентов с тиреотоксикозом (33 с АМИТ1 и 12 АМИТ2). Диагноз тиреотоксикоза (АМИТ1 или АМИТ2) был установлен на основе клинических данных, результатов цветного доплеровского сканирования (ЦД), наличия аутоантител к ТТГ-рец., а также эффекта от лечения. Не было выявлено различий в уровнях свТ3 у пациентов с АМИТ1 и АМИТ2, тогда как значения свТ4 ($36,2 \pm 19,1$ и $17,8 \pm 3,7$ пмоль/л соответственно, $p = 0,002$) и соотношение св.Т4 /св.Т3 ($6,1 \pm 5,7$ и $2,7 \pm 0,8$ соответственно, $p = 0,048$) были значительно выше у пациентов с АМИТ2, чем у пациентов с АМИТ1. Более того, 75% пациентов с АМИТ1 имели значение соотношения св.Т4 /св.Т3 $< 3,10$, тогда как у 75% пациентов с АМИТ2 этот показатель был более 3,65. Значение соотношения св.Т4/св.Т3 может быть использовано в качестве дополнительного теста в дифференциальной диагностике АМИТ1 и АМИТ2.

Ключевые слова: амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, св.Т3, св.Т4, соотношение св.Т4/Т3

Для цитирования:

Улупова Е.О., Богданова Г.А., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Соотношение свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 и 2 типов. Трансляционная медицина. 2018; 5 (3): 28–35.

FREE THYROID HORMONS RATION IN PATIENTS WITH AMIODARON-INDUCED THYROTOXICOSIS TYPE 1 AND TYPE 2

Ulupova E.O., Bogdanova G.A., Karonova T.L., Grineva E.N.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena N. Grineva

Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156

E-mail: grineva_e@mail.ru

Received 04 July 2018; accepted 01 August 2018.

Abstract

Differentiation between amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 (AmIT1) and type 2 (AmIT2) is a diagnostic challenge. The current diagnostic tests are often unable to differentiate these two types of thyrotoxic syndrome. Several studies had shown that the serum T4 level and T3/T4 ratio are significantly different in patients with destructive thyroiditis, and those with Graves' disease. These studies showed that the serum T4 concentration is significantly higher, and the T3/T4 ratio is significantly lower in patients with destructive forms of thyroiditis compared to their values in Graves' disease. Since AmIT1 is known to develop in patients with latent Graves' disease, and AmIT2 is a destructive thyroiditis, the purpose of our study was to evaluate the serum FT4 level and FT4/FT3 ratio in AmIT1 and AmIT2 as an additional diagnostic test for differentiating these types of thyrotoxicosis. 45 patients with thyrotoxicosis (33 with AmIT1 and 12 AmIT2) were included in the study. The diagnosis of thyrotoxicosis type (AmIT1 or AmIT2) was established on the basis of clinical data, color flow Doppler sonography (CFDS), the presence of TSH receptor autoantibody in patients with AmIT1, as well as the effect of treatment. There was no difference in FT3 levels in patients with AmIT1 and AmIT2, while the FT4 values were significantly higher in patients with AmIT2 ($36,2 \pm 19,1$ mmol/L) than in those with AmIT1 ($17,8 \pm 3,7$ mmol/L, $p = 0,002$). Also, a difference in the FT4/FT3 ratio was found between AmIT1 ($2,7 \pm 0,8$) and AmIT2 ($6,1 \pm 5,7$, $p = 0,048$). Moreover, 75% of patients with AmIT1 had FT4/FT3 ratio $< 3,10$, while 75% of patients with AmIT2 had FT4/FT3 ratio $> 3,65$. The FT4/FT3 ratio can be used as an additional test in the differential diagnosis AmIT1 and AmIT2.

Key words: amiodarone-induced thyrotoxicosis, FT3, FT4, FT4/FT3 ratio

For citation:

Ulupova E.O., Bogdanova G.A., Karonova T.L., Grineva E.N. Free thyroid hormones ration in patients with amiodaron-induced thyrotoxicosis type 1 and type 2. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2018; 5 (1): 28–35. (In Russ.)

Амиодарон — широко используемый антиаритмический препарат, представляющий собой богатое йодом производное бензофурана. Каждая молекула амиодарона содержит 37,5% йода. Ежедневно в циркуляторное русло с 1 таблеткой поступает 6 мг свободного йода, в то время как суточная потребность в йоде примерно 100-200 мкг/сут. [1, 2, 3]. Период полувыведения амиодарона составляет 20-100 дней.

Более того, из-за липофильности препарата, способствующей его накоплению в жировой ткани, повышенный уровень йода в циркуляции сохраняется не менее 6 месяцев после его отмены [1, 4].

Влияние амиодарона на щитовидную железу (ЩЖ) обеспечивается как наличием в составе его молекулы большого количества йода, так и структурной схожестью его молекулы с молекулой ти-

роксина. В результате, прием амиодарона в течение первых 3 месяцев сопровождается изменением лабораторных показателей (Т3, Т4, ТТГ) без нарушения функции ЩЖ, а у 15–20% больных лечение амиодароном может приводить к развитию гипотиреоза или тиреотоксикоза [1, 2, 5, 6, 7].

В отличие от амиодарон-индуцированного гипотиреоза, диагностика и лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АМИТ) сопряжена с большими трудностями.

Различают 2 типа АМИТ. АМИТ 1 типа развивается в результате избыточного неконтролируемого синтеза тиреоидных гормонов из-за поступления больших количеств йода в ЩЖ больных, обычно уже имеющих латентную болезнь Грейвса или многоузловой зоб. АМИТ 2 типа или деструктивный тиреоидит — следствие ассоциированного с йодом и/или амиодароном воспаления и деструкции ЩЖ и поступления в циркуляцию уже синтезированных в ЩЖ тиреоидных гормонов. Выделяют также смешанный (вызванный сочетанием деструкции фолликулярного эпителия ЩЖ с гиперпродукцией тиреоидных гормонов) тип АМИТ [8].

Диагностика связанного с избыточным поступлением йода автономного тиреотоксикоза не вызывает проблем, однако отличить АМИТ у больного с предшествующей болезнью Грейвса от деструктивного тиреоидита в отсутствие явных клинических признаков, таких как офтальмопатия (пре-тибиальная микседема, акропатия), чрезвычайно сложно. Никакие другие клинические симптомы, а также используемые в настоящее время диагностические тесты (24-часовой захват радиоактивного йода, определение антипероксидазных антител и сывороточной концентрации интерлейкина-6) не обладают высокой точностью. Применение сканирования ЩЖ с ^{99m}Tc -sestamibi (МИБИ) пока еще мало изучено [9]. Наиболее подходящими тестами считают оценку кровотока в ЩЖ с помощью цветного доплеровского картирования (ЦДК) и определение антител к рецептору ТТГ (атТТГ-рец.), однако даже они не всегда позволяют различить 1 и 2 подтипы АМИТ [3, 10, 11, 12]. Между тем, дифференциальная диагностика 1 и 2 типов АМИТ крайне необходима, так как от её результатов зависит тактика ведения пациентов [13, 14]. В этой связи поиск новых диагностических тестов, позволяющих дифференцировать типы АМИТ, является актуальным.

Как известно, при болезни Грейвса, ЩЖ вырабатывает избыточное количество как тироксина (Т4), так и трийодтиронина (Т3), в то время как в случае деструктивного тиреоидита в системном кровотоке преобладает Т4. В ряде исследований показано, что соотношение Т3 и Т4 достоверно отличается у боль-

ных болезнью Грейвса и деструктивными вариантами тиреоидита и может быть использовано для дифференциальной диагностики этих двух причин тиреотоксикоза [15, 16, 17].

Учитывая, что механизм развития тиреотоксикоза при АМИТ 1 типа аналогичен таковому при болезни Грейвса, а при АМИТ 2 типа — деструктивному тиреоидиту, в настоящей работе мы изучили уровни свободных тиреоидных гормонов (св. Т4 и св. Т3) в сыворотке крови больных с известными типами АМИТ и их соотношение (св.Т4/св.Т3) с целью возможного использования последнего в дифференциальной диагностике АМИТ 1 и 2 типов.

Материалы и методы

В исследование включили 45 больных АМИТ, находившихся на лечении в отделениях эндокринологии НМИЦ им. В.А.Алмазова.

Дизайн исследования: наблюдательное ретроспективное

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 20 до 85 лет

- наличие явного тиреотоксикоза

- установленный тип АМИТ (для АМИТ 1 типа: наличие атТТГ-рец. в диагностическом титре, кровотока по ЦДК II-III и эффект от лечения тионамидами; для АМИТ 2 типа: отсутствие атТТГ-рец., кровотока по ЦДК 0-I, эффект от лечения глюкокортикоидами)

- определение св. Т4 и св. Т3 до начала лечения тиреотоксикоза

Критерии невключения:

- смешанный или неустановленный вариант АМИТ

- автономный АМИТ

Критерии исключения:

- определение свободных тиреоидных гормонов на фоне лечения

- использование другого, отличного от указанного, метода исследования тиреоидных гормонов

- одновременное определение свободных тиреоидных гормонов

- наличие узлов в ЩЖ, размер которых превышает 1 см

- беременность и кормление грудью

- употребление наркотиков и другие виды токсикомании

Исследование было одобрено Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова. Все больные подписали информированное согласие до включения в исследование.

Дизайн исследования: ретроспективное наблюдательное.

Таблица 1. Основные клинические характеристики, тесты, оценивающие функцию щитовидной железы, и данные доплерографии у больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 (АМИТ 1) и 2 (АМИТ 2) типов

Параметр	АМИТ 1 типа	АМИТ 2 типа	P
Число больных	12	33	
Возраст, лет	59,8±13,8 [28-83]	61,2±9,4 [42-82]	>0,05
Ж/М (n, %)	6/6 (50/50%)	10/23 (30,3/69,7%)	>0,05
Тип кровотока по данным ЦДК	II — III	0-I	
Антитела к ТТГ-рец.	+	-	
св.Т4 пмоль/л	17,8±3,7 [13,6-26,8]	36,2±19,1 [13,1-34,9]	0,002
св.Т3 пмоль/л	6,9±1,7 [1,57-32,1]	7,8±5,8 [1,57-32,1]	>0,05
св.Т4/св.Т3 соотношение	2,7±0,8 [1,63-4,32]	6,1±5,7 [2,34-32,85]	0,048
Эффективное лечение	Тионамиды	Преднизолон	

Свободный тироксин (св. Т4) определяли методом ИФА (AxSYM) (нормальные значения 9,14-23,81 пмоль/л), свободный трийодтиронин (св. Т3) — методом ИФА (AxSYM) (нормальные значения 2,23-5,35 пмоль/л). Антитела к рецептору ТТГ (атТТГ-рец.) определяли конкурентным иммуноферментным анализом на аппарате Alegria (Orgentec) (нормальные значения менее 1,0 МЕ/л). Ультразвуковое исследование ЩЖ с оценкой паренхиматозного кровотока методом цветного доплеровского картирования (ЦДК) выполняли на аппарате ACUSON ASPEN линейным датчиком 5-10 МГц в стандартных позициях. Результаты оценивали согласно рекомендациям Bogazzi F. и соавторов, а именно: 0 — отсутствие кровотока в паренхиме ЩЖ, I- слабо выраженный, нечеткий, неоднородный паренхиматозный кровоток, II — диффузный гомогенный повышенный паренхиматозный кровоток, III — значительно увеличенный кровоток [18]. При этом 0 и I типы паренхиматозного кровотока считали присущими АМИТ 2 типа, II и III — АМИТ 1 типа.

Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS 15.0. 2 случая с крайне высокими значениями св.Т4/св.Т3 были идентифицированы как выбросы. В соответствии с критерием Шапиро-Уилка распределение св.Т4 /св.Т3 для каждого типа заболевания не отличалось существенно от нормального распределения. Это позволило для сравнения средних значений применять однофакторный дисперсионный анализ. Однофакторный дисперсионный и дискриминантный анализ.

Результаты исследования

Среди 45 включенных в исследование больных АМИТ было 29 (64,4%) мужчин и 16 (35,6%) женщин в возрасте от 28 до 83 (ср. возраст 60,7±8,6) лет. АМИТ1 установили 12 больным (6 мужчинам и 6 женщинам), в возрасте от 28 до 83 (59,8±13,8) лет. Все больные этой группы имели клинические симптомы тиреотоксикоза, 4 человека — инфильтративную офтальмопатию. Диффузное увеличение ЩЖ выявили у 8 из 12 больных. У всех больных (100 %) были обнаружены атТТГ-рец. У большинства больных (9 из 12) при ЦДК обнаружили III тип кровотока в ЩЖ, в 3 случаях кровотоков соответствовал II типу. Лечение тионамидами оказалось эффективным во всех 12 случаях (таб.1).

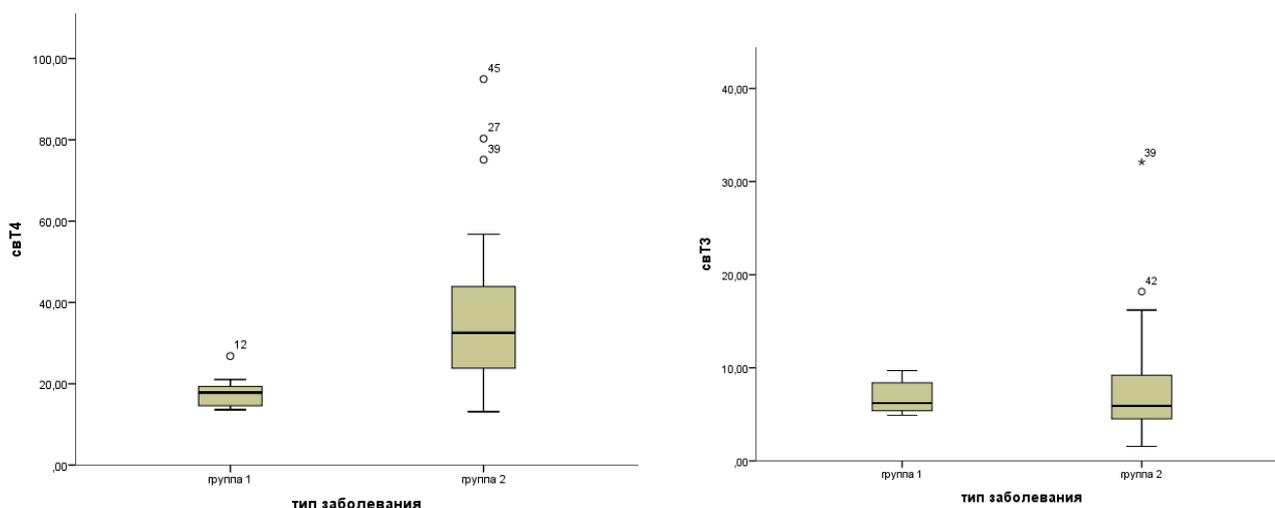
АМИТ2 диагностировали у 33 больных: у 9 человек — на основании отсутствия (тип 0) паренхиматозного кровотока, у 24 — слабо выраженно-го, нечеткого (тип I) паренхиматозного кровотока. Среди включенных в группу было 23 мужчины и 11 женщин в возрасте от 44 до 82 (ср.возраст 61,2±9,4) лет. Все больные имели клинические симптомы тиреотоксикоза, ЩЖ была увеличена у 13 из 33 больных, в остальных 20 случаях размеры ЩЖ не превышали нормальных значений. АтТТГ-рец. отсутствовали у всех включенных в эту группу больных. Монотерапия глюкокортикоидами (преднизолоном) была эффективной у всех больных АМИТ2 (таб.1).

Средний возраст больных в группе АМИТ1 (59,8±13,8) не отличался от такового в группе АМИТ2 (61,2±9,4), но в группе больных АМИТ2

Таблица 2. Перцентили значений соотношения св.Т4 /св.Т3 при АмИТ1 и АмИТ2

Параметры	АмИТ1	АмИТ2
Количество	12	33
Количество пропущенных данных	0	0
Перцентиль 25	2,168	3,650
50	2,705	4,253
75	3,100	5,298

Рисунок 1. Показатели значений св. Т4 и св.Т3 у больных с различными типами амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. Группа 1 — АмИТ1, группа 2 — АмИТ2



число мужчин было несколько больше (69,7%), чем в группе АмИТ1 (50%) ($p > 0,05$). Клинические симптомы тиреотоксикоза оказались схожими в сравниваемых группах, за исключением размеров ЩЖ: средний объем ЩЖ в группе больных АмИТ1 ($41,8 \pm 29,6$ мл) был больше, чем в группе больных АмИТ2 ($21,0 \pm 9,1$ мл) ($p = 0,02$).

Средние значения сыровоточной концентрации св.Т3 в группе больных АмИТ1 ($6,9 \pm 1,7$ пмоль/л) не отличались от таковых у больных АмИТ2 ($7,8 \pm 5,8$ пмоль/л), в то время как были выявлены различия в средних значениях св.Т4 ($17,8 \pm 3,7$ и $36,2 \pm 19,1$ пмоль/л соответственно) ($p = 0,002$) (рис. 1).

Соотношение св.Т4 /св.Т3 у больных АмИТ1 находилось в диапазоне от 1,63 до 4,32 (ср. $2,7 \pm 0,8$). В группе АмИТ2 соотношение св.Т4 /св.Т3 варьировало от 2,34 до 32,85 и в среднем ($6,1 \pm 5,7$) было выше, чем в первой группе ($p = 0,048$).

В соответствии с критерием Шапиро-Уилка распределение св.Т4/св.Т3 для каждого типа заболевания не отличалось существенно от нормального распределения. Это позволило для сравнения средних значений применить однофакторный дис-

персионный анализ, который показал, что разница в средних значениях соотношения св.Т4 /св.Т3 при 1 и 2 типах АмИТ не случайна ($p = 0,01$) (рис. 2).

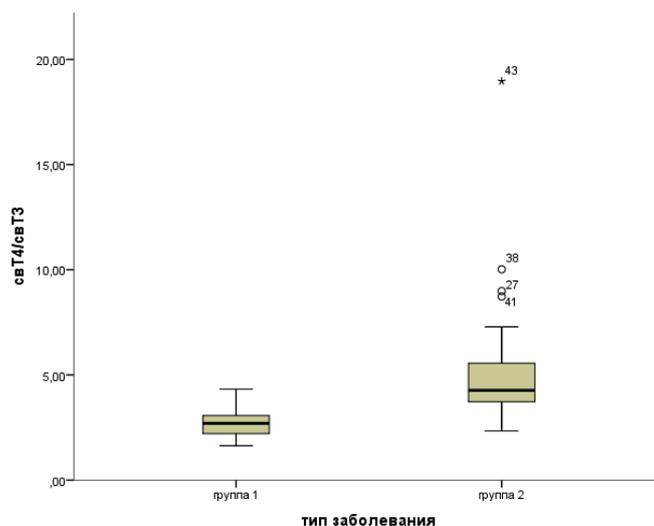
У 75% больных АмИТ1 соотношение св.Т4 /св.Т3 оказалось $< 3,10$, в то время как 75% больных АмИТ2 соотношение св.Т4/св.Т3 — $> 3,65$ (табл.2). Применение дискриминантного анализа, где в качестве дискриминирующих параметров были взяты паренхиматозный кровоток при ЦДК и соотношение св.Т4 /св.Т3 дали 100% результат в сравнении с классификацией больных по параметрам атТТГ-рец. и параметрами паренхиматозного кровотока при ЦДК.

Обсуждение результатов

Дифференциальный диагноз 1 и 2 типов АмИТ представляет серьезную диагностическую проблему, между тем, правильный диагноз — ключ к быстрому устранению тиреотоксикоза, который существенно ухудшает жизненный прогноз.

Дизайн настоящего исследования — ретроспективное, наблюдательное; включение больных в группы 1 или 2 типом АмИТ выполняли не только

Рисунок 2. Показатели соотношения св.Т4/св.Т3 у больных с амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 и 2 типов. Группа 1 — АмИТ1, группа 2 — АмИТ2.



по результатам наличия или отсутствия агТТГ-рец. и данным ЦДК ЩЖ, но на основании положительного эффекта от лечения (тионамидами — при АмИТ1 и преднизолоном — при АмИТ2). Такие критерии позволили сократить до минимума ошибки в определении типа АмИТ. В результате из 45 больных в группе АмИТ 1 оказалось 12 человек, а в группе АмИТ 2 — 33 человека. Значительное преобладание больных АмИТ2 в исследуемой популяции согласуется с данными F. Bogazzi и соавторов [19], которые уточняют, что соотношение двух типов АмИТ изменилось в последние годы не за счет уменьшения числа больных АмИТ1 (этот показатель остался неизменным), а за счет абсолютного возрастания больных АмИТ2. Авторы объясняют этот феномен тем, что в последние годы перед назначением амиодарона больных обычно обследуют. В результате обследования выявляют патологию ЩЖ (латентную форму болезни Грейвса или узловой зоб), которая может спровоцировать развитие АмИТ1, но не АмИТ2. АмИТ2 — деструктивный тиреоидит — развивается в неизменной ЩЖ и не может быть выявлен до назначения амиодарона.

В нашем исследовании средний возраст больных сравниваемых групп не отличался и составил $59,8 \pm 13,8$ в группе больных АмИТ1 и $61,2 \pm 9,4$ — в группе АмИТ2. Не было обнаружено различий в клинических симптомах тиреотоксикоза при 1 и 2 типах АмИТ, кроме того, что в группе АмИТ2 было значимо больше мужчин (69%) по сравнению с группой АмИТ1 (50%), а больных АмИТ 1 имели больший объем ЩЖ ($41,8 \pm 29,6$ мл) по сравнению с таковым больных АмИТ2 ($21,0 \pm 9,1$ мл). Полученные нами данные совпадают с результатами других исследователей [1, 3, 20, 21, 22].

Основной целью настоящего исследования было изучение возможности использования оценки сывороточной концентрации свободных тиреоидных гормонов (св.Т4 и св.Т3), а также их соотношения (св.Т4/св.Т3) для дифференциальной диагностики АмИТ 1 и 2 типов.

В основе этого предположения лежит тот факт, что у больных тиреотоксикозом степень повышения циркулирующих в крови тиреоидных гормонов, зависит, в том числе, от его этиологии [23, 24, 25]. Так при тиреотоксикозе, вызванном болезнью Грейвса, обнаруживают относительно более высокий уровень Т3, чем Т4. Это явление связывают со стимуляцией агТТГ-рец. экспрессии в ЩЖ дейодиназы II типа (D2), которая, в свою очередь, обеспечивает интратироидальное образование из Т4 значительных количеств Т3 и его высокую концентрацию в системной циркуляции [26, 27].

При деструктивном тиреоидите — основной гормон в системной циркуляции — Т4, образуется в результате утечки из поврежденных фолликулов ЩЖ. Повышение в крови Т3 менее выражено из-за уменьшения экспрессии дейодиназ (D1 и D2), как в ЩЖ, так и в периферических тканях [28].

В ряде исследований показано, что уровни тиреоидных гормонов (св.Т4, св.Т3) и их соотношение (св.Т3/св.Т4) значимо отличаются у больных болезнью Грейвса и деструктивными вариантами тиреоидитов (тиреоидит де Кервена, безболевого тиреоидит). Более того, соотношение св.Т3/св.Т4 авторами этих исследований предлагается в качестве простого и быстрого теста дифференциальной диагностики двух видов тиреотоксического синдрома [16, 17, 23, 29, 30].

В литературе представлены единичные исследований, в которых изучена сывороточная концентрация тиреоидных гормонов, а также их соотношение у больных АМИТ 1 (развивающегося по типу болезни Грейвса) и 2 типов (развивающегося по типу деструктивного тиреоидита) [3, 11, 12, 19].

Так в одной из первых исследований, которое было опубликовано в 2002, S. E. M. Eaton и соавторы не нашли значимых различий в уровнях Т4 и Т3 в группах больных АМИТ1 и АМИТ2 типов, однако они подчеркнули наличие четкой тенденции к более высоким значениям Т4 у больных АМИТ2 (74,8 (25,9–111,9) пмоль/л) по сравнению с таковыми при АМИТ1 (52,1 (33,1–110,3) пмоль/л) [12].

В следующем году появилась работа F. Bogazzi и коллег, в которой они показали, что средняя сывороточная концентрация св. Т4 была значимо выше у больных АМИТ2 (37±15 пг/мл) по сравнению с его уровнем при АМИТ1 (среднее значение 26±15 пг/мл) ($p < 0,02$), в тоже время ими не была обнаружена разница у уровнях Т3 [11]. Более того, в 2007 году F. Bogazzi и коллеги опубликовали еще одну работу, представившую данные не только по уровню тиреоидных гормонов, но и их соотношению (св.Т4/св.Т3) у 215 больных 1 и 2 типами АМИТ. Оказалось, что средние значения св.Т3 не отличались у больных 1 и 2 типами АМИТ, в то время как они обнаружили различия в средних концентрациях св. Т4 при АМИТ1 (36,50±19,13 пмоль/л) и АМИТ 2 (44,85±19,67 пмоль/л). Соотношение св.Т4/св.Т3 при АМИТ1 составило 3,26±1,50, в то время как у больных АМИТ2 оно оказалось выше 4,01±1,38 ($p < 0,0001$) [19].

Результаты нашего исследования подобны данным, полученным F. Bogazzi и соавторами. Нами была обнаружена разница в сывороточной концентрации св.Т4 у больных АМИТ1 17,8±3,7 и АМИТ2 36,2±19,1 пМоль/л, в то время как уровни св.Т3 достоверно не отличались. Различия были получены и в соотношении св.Т4/св.Т3 у больных АМИТ1 (2,7±0,8) и АМИТ2 (6,1±5,7), причем, как показал однофакторный дисперсионный анализ, разница в соотношении не была случайной.

Заключение и выводы

1. Среди больных АМИТ преобладают больные АМИТ2.
2. Уровень св. Т4 и соотношение св.Т4 /св.Т3 значимо отличается при 1 и 2 типах АМИТ.
3. У 75% больных АМИТ1 соотношение св.Т4 /св.Т3 < 3,10, в то время как у 75% больных АМИТ2 соотношение св.Т4 /св.Т3 > 3,65.
4. Соотношение св.Т4/св.Т3 может быть использовано в дифференциальной диагностике 1 и 2 типов АМИТ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocrine Reviews*. 2001; 22: 240 — 254.
2. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M. et al. The Various Effects of Amiodarone on Thyroid Function Thyroid. 2001; 11: 511-519.
3. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009; 6:34–41.
4. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*. 2009; 23:735–751.
5. Grineva EN, Dora SV, Malakhova TV, Malakhova ZL. Influence of amiodarone on the thyroid gland structure and function. *Problems of Endocrinology*. 2008; 54: 17-21 (in Russian) [Гринева Е.Н, Дора С.В, Малахова Т.В, Малахова З.Л. Влияние амиодарона на структуру и функцию щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2008; 54: 17-21].
6. Grineva EN, Babenko AY, Vygovskiyi AB. Amiodaron-induced thyrotoxicosis: Difficulties in diagnosis and care. *Problems of Endocrinology*. 2005; 51(4): 18 (in Russian) [Гринева Е.Н., Бабенко А.Ю., Выговский А.Б. Кордарон-индуцированный тиреотоксикоз: трудности диагностики и врачебной тактики. *Проблемы эндокринологии*. 2005; 51(4): 18].
7. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*. 2005;118: 706-714.
8. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *JCEM*. 2010; 95: 2529–2535.
9. Pattison DA, Westcott J, Lichtenstein M, et al: Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nuclear Medicine Communications*. 2015; 36: 356–362.
10. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol*. 2009; 25: 421-424.
11. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis *J. Endocrinol. Invest*. 2003; 26: 635-640.
12. Eaton SEM, Euinton HA, Newman CM, et al. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography *Clinical Endocrinology*. 2002; 56: 33–38.
13. Barvalia U, Amlani B, Pathak R. Amiodarone-Induced Thyrotoxic Thyroiditis: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine Volume*. 2014; Article ID 231651, 1-6.
14. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69:812 — 818.
15. Sriprapradang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of

serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Annals of Medicine and Surgery*. 2016; 10: 69-72.

16. Yoshimura Noh J, Momotani N, Fukada S, et al. Ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine in Graves' hyperthyroidism and thyrotoxicosis caused by painless thyroiditis. *Endocr. J.* 2005; 52: 537-542.

17. Yanagisawa T, Sato K, Kato Y. et al. Rapid differential diagnosis of Graves' disease and painless thyroiditis using total T3/T4 ratio, TSH, and total alkaline phosphatase activity. *Endocr J.* 2005; 52:29-36.

18. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S. et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*. 1997; 7: 541-545.

19. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E. et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clinical Endocrinology*. 2007; 67: 533-537.

20. Carle A, Knudsen N, Bu'low Pedersen I, et al. Determinants of serum T₄ and T₃ at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study. *Eur JEndocrinol*. 2013; 169: 537-545.

21. 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.

22. Sidhu, J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK. *QJM*. 2003; 96: 949-950.

23. Amino N, Yabu Y, Miki T. et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *JCEM*. 1981; 53: 113-116.

24. Laurberg P. Mechanisms Governing the Relative Proportions of Thyroxine and 3,5,3'-Triiodothyronine in Thyroid Secretion *Metabolism*. 1984; 33: 379-392.

25. Laurberg P, Vestergaard H, Nielsen S. et al. Sources of Circulating 3,5,3'-Triiodothyronine in Hyperthyroidism Estimated after Blocking of Type 1 and Type 2 Iodothyronine Deiodinases. *JCEM*. 2007; 92: 2149-2156.

26. Salvatore D, Tu H, Hamey JW, Larsen R. Type 2 Iodothyronine Deiodinase Is Highly Expressed in Human Thyroid *J. Clin. Invest*. 1996; 98:962-968.

27. Murakami M, Araki O, Hosoi Y. et al. Expression and Regulation of Type II Iodothyronine Deiodinase in Human Thyroid Gland. *Endocrinol*. 2001; 142: 2961- 2967.

28. Nelson JC, Wang R, Asher DT, Wilcox RB. Underestimates and overestimates of total thyroxine concentrations caused by unwanted thyroxine-binding protein effects. *Thyroid*. 2005; 15: 12-15.

29. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S. et al. Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. *JCEM*. 1987; 65: 359-363.

30. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H. et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57: 51-58.

Богданова Галина Александровна, врач УЗИ, НМИЦ им В.А. Алмазова;

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заведующая НИЛ Клинической эндокринологии НИИ Эндокринологии НМИЦ им В.А. Алмазова;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, директор НИИ Эндокринологии НМИЦ им В.А. Алмазова;

Author information:

Evgeniya O. Ulupova, postgraduate student, Almazov National Medical Research Centre;

Galina A. Bogdanova, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Associate Professor, head of the Clinical Endocrinology laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD PhD, Professor, Director of Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre.

Информация об авторах:

Улупова Евгения Олеговна, клинический ординатор НИИ Эндокринологии НМИЦ им В.А. Алмазова;