

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.441-008.64: 616.12-008.3/.3 - 085

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГИПЕРТИРЕОЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ С ДЕФИЦИТОМ ЙОДА: КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Абдикадирова Т.Ш.¹, Алиева А.В.², Тригулова Р.Х.³, Насирова Х.К.¹

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт,

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова,

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
кардиологии

XULOSA

Amiodaron-indutsirlangan gipertireoz (AIG) ayniqsa yod tanqisligi bo'lgan hududlarda yashovchi bemorlarda antiaritmik terapiyaning eng muhim asoratlaridan biri hisoblanadi. Amiodaron molekulasidagi yodning ortiqcha miqdori qalqon simon bezning yashirin yoki aniq patologiyalari fonida, ayniqsa boshlang'ich yod yetishmovchiligi bo'lgan odamlarda tireotoksikoz rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Bu holat yurak-qon tomirlariga sezilarli ta'sir ko'rsatish bilan birga keladi.

Tadqiqotning maqsadi yod tanqisligi mintaqalaridan bo'lgan bemorlarda AIGning klinik xususiyatlari va kardiologik oqibatlarini o'rganish, AIG turlarini tashhishlash, farqlash va davolash taktikasini tanlashdan iborat.

Natijalar. AIGNi o'z vaqtida aniqlash, asoratlarni xavfini kamaytirish va kardiologik bemorlarni davolashni optimallashtirishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: Amiodaron, gipertireoz, yod tanqisligi, tireotoksikoz, kardiologik asoratlarni, antiaritmik terapiya, qalqonsimon bez disfunktsiyasi.

Амиодарон – антиаритмический препарат, который применяют для лечения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий. Молекула амиодарона сходна по структуре с молекулой тироксина и содержит два атома йода. Амиодарон и его основной активный метаболит дезэтиламиодарон оказывают прямое дозозависимое цитотоксическое действие на фолликулярные клетки щитовидной железы (ЩЖ). Его использование сопряжено с риском развития нарушений функции щитовидной железы, в том числе амиодарон-индуцированного гипертиреоза (АИГ) [1,9].

SUMMARY

Amiodarone-induced hyperthyroidism (AIH) is one of the most significant complications of antiarrhythmic therapy, particularly in patients living in iodine-deficient regions. The excess iodine contained in the amiodarone molecule can trigger the development of thyrotoxicosis in the presence of latent or overt thyroid disorders, especially in individuals with pre-existing iodine deficiency. This condition exerts a pronounced impact on the cardiovascular system, worsening the underlying cardiac disease and increasing the risk of arrhythmias, heart failure, and mortality.

The aim of this study is to examine the clinical characteristics and cardiological consequences of AIH in patients from iodine-deficient areas, with a focus on diagnosis, differentiation of AIH subtypes, and therapeutic strategy selection.

The results may contribute to timely identification of AIH, reduction of complication risks, and optimization of the management of cardiac patients.

Keywords: Amiodarone, hyperthyroidism, iodine deficiency, thyrotoxicosis, cardiac complications, antiarrhythmic therapy, thyroid dysfunction.

Амиодарон – индуцированный гипертиреоз (АИГ) представляет собой значимое осложнение антиаритмической терапии, особенно у пациентов, проживающих в йоддефицитных регионах. Несмотря на реализацию государственной программы йодной профилактики, в некоторых эндемичных зонах, включая Приаралье, сохраняются случаи тиреоидной дисфункции, особенно у пациентов с повышенной чувствительностью щитовидной железы к резкой йодной нагрузке. Избыток йода в молекуле амиодарона способен спровоцировать тиреотоксикоз, особенно в условиях компенсаторной нестабильности

щитовидной железы. Учитывая влияние тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему, особенно у лиц с хронической сердечной патологией, изучение клинико-гормональных и функциональных кардиологических изменений на фоне АИГ является актуальной задачей [2,3].

Для постановки диагноза важно проведение гормональных исследований и методов визуализации, что также помогает разграничить два основных типа тиреотоксикоза, вызванного амиодароном: Тип 1 – чрезмерная продукция гормонов, Тип 2 – разрушительный тиреоидит [7].

В ретроспективном анализе [5,6] было выявлено, что тип 2 тиреотоксикоза встречается чаще в регионах с йодным дефицитом (до 24%).

Своевременная диагностика и адекватное лечение критически важны, так как гипертиреоз, вызванный амиодароном, может серьезно ухудшить сердечно-сосудистое здоровье пациента.

В отношении эффективности лечения глюкокортикоиды показали лучшую эффективность, чем тиамазиды, при тиреотоксикозе, вызванном разрушительным тиреоидитом [4,8].

Эти данные подчеркивают важность мониторинга и своевременной коррекции терапии, особенно в регионах с дефицитом йода. Учитывая высокую распространенность йододефицита в ряде регионов, включая Приаралье, исследование клинико-кардиологических проявлений АИГ в этих условиях приобретает особую значимость для практикующих врачей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить клинико-кардиологические особенности течения амиодарон-индуцированного гипертиреоза у пациентов, проживающих в условиях йодного дефицита, и оценить динамику клинико-лабораторных показателей на фоне проводимой тиреостатической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты были отобраны из общей группы из 102 больных с различными нарушениями ритма сердца, проходивших лечение и наблюдение в кардиологическом отделении. Из этого числа только 8 пациентов (средний возраст $50,1 \pm 11,2$ лет), проживающих в регионе Приаралья, получали терапию амиодароном по жизненным показаниям. У этих восьми больных впоследствии был диагностирован амиодарон-индуцированный гипертиреоз (АИГ), развившийся на фоне длительного (более 6 месяцев) приёма препарата. Амиодарон назначался в связи с наличием жизнеугрожающих форм аритмий, включая фибрилляцию предсердий и желудочковые тахикардии, возникавшие на фоне ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. У всех пациентов до начала лечения амиодароном уровень тиреотропного гормона (ТТГ) находился в пределах референсных значений, клинических признаков гипертиреоза не

выявлялось, что позволяет с высокой вероятностью исключить наличие исходной тиреоидной патологии и рассматривать выявленные нарушения функции щитовидной железы как индуцированные действием препарата.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее оценку гормонального профиля (свободный тироксин (Т4св), общий трийодтиронин (Т3), тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (АТ к ТПО и ТГ)), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, стандартную электрокардиографию покоя (ЭКГ) и холтеровское мониторирование (ХМ) до начала и через 6 мес. терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты изначально находились в состоянии гипертиреоза, вызванного приёмом амиодарона (амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, АИТ). Через 6 месяцев терапии тиреостатиками произошли значительные изменения гормонального профиля, влияющие на метаболизм, сердечно-сосудистую систему и эхокардиографические показатели.

На момент включения средний уровень ТТГ составлял $0,15 \pm 0,07$ мкМЕ/мл, свободного Т4 – $3,55 \pm 0,41$ нг/дл. Максимальная ЧСС достигала $162,88 \pm 40,85$ ударов в минуту что указывает на выраженную тахикардию. Это типично для тиреотоксикоза, поскольку избыток тиреоидных гормонов усиливает симпатическую активность. (Рис.)

Через 6 месяцев терапии тиамазолом уровень ТТГ повысился до $1,31 \pm 0,31$ мкМЕ/мл ($p=0,007$), свободный Т4 снизился до $1,83 \pm 0,19$ нг/дл ($p < 0,0001$). Уровень Т3 (трийодтиронина) снизился с $3,19 \pm 0,66$ нг/дл до $1,89 \pm 0,32$ нг/дл ($p < 0,001$), что подтверждает подавление тиреоидной активности после терапии тиреостатиками и переход из состояния гипертиреоза в сторону эутиреоза. Однако следует учитывать, что даже при нормализации ТТГ и Т4 уровень Т3 может колебаться, особенно в условиях стресса или метаболических нарушений.

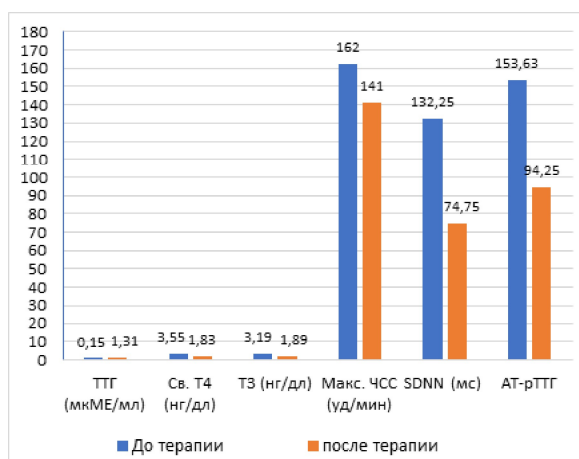
Снижение уровня антител к рецептору ТТГ с $153,63 \pm 22,6$ до $94,25 \pm 7,1$ ($p < 0,001$) может свидетельствовать об уменьшении аутоиммунного компонента тиреотоксикоза или об уменьшении воспаления в щитовидной железе.

Данные изменения указывают на успешное подавление гипертиреоза, однако возможен переход в медикаментозно индуцированный гипотиреоз, требующий дальнейшего наблюдения.

В ходе суточного мониторирования ЭКГ проводилась автоматическая детекция комплексов QRS и расчет интервалов NN (интервалов между последовательными нормальными сердечными циклами, обусловленными активностью синусового узла), что позволило количественно оценить вариабельность сердечного ритма. Были рассчитаны ключевые временные параметры, в том числе среднее значение

NN-интервалов, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), диапазон колебаний NN-интервалов, а

также различия между дневными и ночными значениями ЧСС.



Динамика гормональных и кардиологических показателей у пациентов с амиодарон-индуцированным гипертиреозом на фоне тиреостатической терапии.

Особое внимание было уделено анализу показателя SDNN – стандартного отклонения всех NN-интервалов за период регистрации, который является интегральной характеристикой общей variability сердечного ритма и отражает суммарное влияние симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы. Согласно полученным данным, исходное значение SDNN у пациентов составило $132,25 \pm 48,33$ мс, что соответствует нормальному уровню вегетативной регуляции на момент начала наблюдения.

Индекс SDNN (Standard Deviation of NN intervals) отражает общее состояние автономной регуляции сердечного ритма и является важным индикатором variability сердечного ритма. После проведения курса терапии было зафиксировано достоверное снижение показателя SDNN, который составил $74,75 \pm 26,41$ мс, что свидетельствует о снижении общей variability сердечного ритма. Данное изменение может указывать на уменьшение адаптационного резерва вегетативной нервной системы и преобладание симпатического влияния на фоне лечения.

Уменьшение значений SDNN после терапии возможно связано с реакцией сердечно-сосудистой системы на нормализацию тиреоидного статуса, а также с изменением баланса симпатической и парасимпатической активности. Эти данные отражают необходимость дальнейшего наблюдения за состоянием вегетативной регуляции у пациентов с АИТ даже после достижения эндокринологической стабилизации.

Максимальная ЧСС через 6 месяцев лечения составила $141,25 \pm 18,8$ ударов в минуту ($p=0,039$), что говорит о снижении выраженности гиперсимпатикотонии, характерной для тиреотоксикоза. Замедление ЧСС свидетельствует о регрессии тахикардии и уменьшении симпатической стимуляции, что является ожидаемым результатом терапии тиреостатиками.

При этом минимальная и средняя ЧСС изменились незначительно, что свидетельствует о частичной стабилизации состояния, однако тахикардия сохраняется. Это может быть связано с остаточным действием гормонов, наличием функциональной автономии щитовидной железы или повышенной чувствительностью сердечно-сосудистой системы к катехоламинам. Также возможен вклад повышенной тревожности или вегетативной дисфункции. Такое изменение требует дополнительного клинического анализа и, возможно, коррекции образа жизни или применения методов немедикаментозной реабилитации.

Полученные данные демонстрируют выраженное клинко-гормональное улучшение у пациентов с АИТ после курса терапии. Основные гормональные показатели (ТТГ, Т4, Т3) пришли к физиологическим значениям, что свидетельствует о восстановлении гормонального гомеостаза и снижении тиреотоксического влияния на организм. Однако сохраняющаяся тахикардия и снижение variability сердечного ритма указывают на необходимость дальнейшего мониторинга и, возможно, включения кардиотропной или вегетокорректирующей терапии в реабилитационную программу. Полученные результаты подтверждают, что показатель SDNN является чувствительным маркером вегетативной дисфункции и может использоваться для оценки влияния проводимой терапии на регуляцию сердечного ритма у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Таким образом, несмотря на малую выборку, исследование демонстрирует стойкую клинко-гормональную и электрофизиологическую динамику у пациентов с АИТ. Полученные данные указывают на важность совместного ведения таких пациентов кардиологом и эндокринологом, особенно в эндемичных по йододефициту регионах, где йодная профилактика не гарантирует абсолютной защиты от развития йод-индуцированной тиреоидной дисфунк-

ции. Назначение амиодарона в исследуемой группе пациентов было оправдано с точки зрения тяжести и прогноза основного кардиологического заболевания, а развитие АИГ подтверждает необходимость регулярного контроля функции щитовидной железы при длительной антиаритмической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амиодарон-индуцированный гипертиреоз требует пристального внимания как эндокринологов, так и кардиологов. Проведённое исследование показало, что применение тиреостатиков на фоне отмены амиодарона позволяет достичь значительного клинического и гормонального улучшения. Существенное снижение уровня ТТГ, свободного Т4 и антител к рецептору ТТГ сопровождается уменьшением максимальной частоты сердечных сокращений и нормализацией ритма сердца. Однако снижение вариабельности ритма (SDNN) даже после терапии требует дальнейшего наблюдения, особенно в свете возможного увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений. Своевременная диагностика и адекватная терапия АИГ позволяют не только стабилизировать гормональный фон, но и значительно улучшить прогноз у пациентов с сердечными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №2. – С. 63–71.
2. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., et al. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55–66. <https://doi.org/10.1159/000486957>
3. Benjamins S., Dullaart R.P.F., Sluiter W.J., et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(1):9–14. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0018>
4. García A.L., Benito J.M., López C.P. Clinical implications of thyroid dysfunction in patients receiving chronic amiodarone therapy: a prospective study. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(4):425–432. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000259>
5. Gencer B., Tzourio C., Meune C., et al. Thyroid dysfunction and cardiovascular risk: update. *Eur Heart J.* 2021;42(31):2805–2812. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab181>
6. Pujol A., Faloia L., Gómez A., et al. Comparative outcomes of type 1 vs. type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a multicenter cohort study. *Endocrine.* 2023;81(3):645–653. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03235-2>
7. Rendl G., Mayr A., Schmid C., et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic challenges. *J Clin Med.* 2022;11(12):3271. <https://doi.org/10.3390/jcm11123271>
8. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al. 2020 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2020;30(4):479–563. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0416>
9. Zhong B., Wang Y., Zhang G., Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review. *Cardiology.* 2016;134(3):366–371. <https://doi.org/10.1159/000444578>