

O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal
2006-yilda tashkil etilgan

№ 2 / 2022
(64)

КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал
Основан в 2006 г.

№ 2 / 2022
(64)

Адрес редакции:

Узбекистан, г. Ташкент, 100052,
Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, д. 4.
Телефоны: 8–998 (71) 237–38–16, 8–998 (71) 237–33–67
Факс: 234–16–67
Сайт: www.uzcardio.uz
E-mail: cardiocenter@mail.ru

Редакционная коллегия:

Главный редактор Р.Д. Курбанов
Зам. глав. редактора А.Б. Шек
Зам. глав. редактора Р.Ш. Мамутов
Отв. секретарь Н.З. Срожидинова
Т.А. Абдуллаев
А.Л. Аляви
М.М. Зуфаров
У.К. Камилова
Ш.Б. Иргашев
У.К. Каюмов
Н.М. Мамасолиев
Н.М. Нуриллаева
Ш.М. Рахимов
Н.У. Шарапов
Г.М. Тулебаева

Редакционный совет:

Д.А. Алимов (Ташкент. Узбекистан)
А.Н. Беловол (Харьков. Украина)
Л.Р. Бобронникова (Харьков. Украина)
А.Г. Гадаев (Ташкент)
В.А. Джалалова (Самарканд)
А.К. Джусипов (Алматы. Казахстан)
Н.У. Закиров (Ташкент)
С.Д. Искандерова (Ташкент)
Б.А. Магруппов (Ташкент)
Н.А. Мазур (Москва. Россия)
А.С. Джумагулова (Бишкек. Кыргызстан)
А.А. Раимжанов (Фергана)
З.Я. Рахимов (Душанбе. Таджикистан)
А.М. Сагиров (Ургенч)
С.Ю. Турсунов (Андижан)
Н.М. Юлдашев (Ташкент)
З.З. Юнусов (Ташкент)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации. Рег. № 0024

ISSN 2010–6947

Подписано в печать 09.09.2022. Формат 60×84^{1/8}. Печать офсетная.
Усл. п.л. 20,5. Тираж 300. Заказ № .

*Выражаем искреннюю признательность всем нашим коллегам в Узбекистане и странах СНГ,
принимавшим активное участие в выпуске номера журнала.*

Дизайн и печать ООО «Niso Poligraf». Ташкентская область, Урта Чирчикский район,
ССГ «Ок-ота», махалля Машъал, улица Марказий, дом 1.

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ПРИНИМАВШИХ АМИОДАРОН

Ш.Х. РАСУЛОВА, С.И. ИСМАИЛОВ, Р.Х. ТРИГУЛОВА, Т. АБДУКАДИРОВА

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент

XULOSA

AMIODARON QABUL QILGAN BEMORLARDA QALQONSIMON BEZ DISFUNKSIYASI

Sh.H. Rasulova, S.I. Ismailov, R.X. Trigulova, T. Abdukadirova

¹ Toshkent Pediatriya tibbiyot instituti; ² Respublika Ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent

Maqolada amiodaron-indutsirlangan gipo – va gipertireoz holatini tushunish tasvirlangan. Amiodaronning tireoid gormonlarining sintezi va metabolizmiga ta'siri, epidemiologiyasi, amiodaronni qabul qilish fonida tireoid funksiyasi monitoringi va amiodaron-indutsirlangan gipertireozning differentsiatsiyasi masalalari berilgan.

Kalit so'zlar: amiodaron, qalqonsimon bez, amiodaron-indutsirlangan tireotoksikoz, amiodaron – indutsirlangan gipertireoz, davolash.

SUMMARY

THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS TAKING AMIODARONE

Sh.H. Rasulova, S.I. Ismailov, R.X. Trigulova, T. Abdukadirova

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute; ² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

The article describes the understanding of the state of amiodarone-induced hypo – and hyperthyroidism. The relevance, epidemiology, influence of amiodarone on the synthesis and metabolism of thyroid hormones are described, monitoring of thyroid function against the background of taking amiodarone and issues of differentiation of amiodarone-induced hyperthyroidism are presented.

Keywords: amiodarone, thyroid, amiodarone-induced thyrotoxicosis, amiodarone-induced hypothyroidism, treatment.

РЕЗЮМЕ

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАВШИХ АМИОДАРОН

Ш.Х. Расулова, С.И. Исмаилов, Р.Х. Тригулова, Т. Абдукадилова

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт; ² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент

В статье описано понимание состояния амiodарон-индуцированного гipo – и гипертиреоза. Дано описание актуальности, эпидемиологии, влияние амiodарона на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов, представлен мониторинг тиреоидной функции на фоне приема амiodарона и вопросы дифференциации амiodарон-индуцированного гипертиреоза.

Ключевые слова: амiodарон, щитовидная железа, амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз, амiodарон-индуцированный гипотиреоз, лечение.

Актуальность. Амiodарон (Ам), широко используемый антиаритмический препарат, вызывает дисфункцию щитовидной железы (ЩЖ), такую как амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз (АИТ) и амiodарон-индуцированный гипотиреоз (АИГ) за счет своего фармакологического и токсического действия. АИГ в большинстве случаев не вызывает серьезных проблем и не представляет большой клинической проблемы, так как он легко диагностируется по повышению тиреотропного гормона (ТТГ) и компенсируется назначением препаратов левотироксина натрия. Его развитие существенно не изменяет прогноз и ан-

тиаритмическую терапию пациентов и не требует отмены Ам. Другая ситуация складывается при развитии АИТ. Более того, пациенты, получающие амiodарон, обычно имеют серьезные сердечные аномалии, и отмена амiodарона часто затруднена. В таких случаях немедленную тотальную тиреоидэктомию следует рассматривать как терапию второй линии, поскольку длительный тиреотоксикоз может вызвать повреждение сердца и мышечную слабость. Тиреоидные гормоны, концентрация которых в плазме резко повышается, оказывают токсическое и аритмогенное воздействие на миокард, приводя к нарушению ритма.



Ситуация усугубляется необходимостью отмены Ам, длительного назначения тиреостатиков или глюкокортикостероидов, эффект которых развивается постепенно. Все это приводит к возобновлению пароксизмов аритмии и усугублению недостаточности кровообращения, зачастую сводя на нет усилия аритмологов, кардиологов и кардиохирургов. Поэтому оптимизация диагностики и лечения АИТ, а также поиск новых возможностей терапии представляют актуальную задачу. [1,2]

Эпидемиология. Распространенность амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ зависит от географического региона, выраженности дефицита йода в популяции, особенностей выборки пациентов (возраст и пол обследованных, наличие заболеваний ЩЖ). В среднем этот показатель равен 14–20%. Частота возникновения АИТ варьирует от 0,6 до 21%. Этот преобладающий вариант дисфункции ЩЖ развивается в регионах с достаточным обеспечением йода. Распространенность в США составляет 3%, в Японии – 5,8%. В Италии за 25-летний период (1980–2006) доля случаев АИТ увеличилась с 2,5 до 12,5%, что, предположительно, связано с более тщательным обследованием и отбором пациентов для назначения препарата. В России частота развития АИТ составляет 5,8–15,8%, АИТ2 – не известна. [3]

Влияние амиодарона на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов. Амиодарон – это богатый бензофураном йод-антиаритмический препарат (класс III), вызывающий дисфункцию щитовидной железы у 15–20% пациентов. Ам содержит 75 мг йода в каждой таблетке на 200 мг и высвобождает примерно 10% йода в виде свободного йода каждый день, что влияет на метаболизм гормонов щитовидной железы [1]. Таким образом, в зависимости от дозы препарата (200–600 мг/сут) количество свободного йода, поступающего в организм, достигает 7,2–20 мг/сут [4]. Такая огромная нагрузка йодом зачастую приводит к нарушению функции ЩЖ [2]. Ам метаболизируется в печени, где он превращается, главным образом, в дизэтиламиодарон. Ам и его метаболит дизэтиламиодарон обладают липофильностью, благодаря которой они в больших количествах накапливаются в печени, легких, коже, жировой ткани, щитовидной железе и в меньшей степени в почках, скелетных мышцах, сердце, головном мозге. Концентрация Ам в миокарде в 10–50 раз выше, чем в плазме крови. Анализ распределения препарата в тканях показал, что концентрация Ам и его метаболита дизэтиламиодарона в щитовидной железе составила 14 мг/кг и 64 мг/кг по сравнению с 316 мг/кг и 76 мг/кг в жировой ткани и 391 мг/кг и 2354 мг/кг в печени. Выведение препарата осуществляется через желудочно-кишечный тракт, а его основной метаболит desethylamiodarone (DEA) и йод-содержащие метаболиты экскретируются с мочой в виде йоди-

стых солей. Период полувыведения амиодарона составляет от 30 дней до 5 месяцев, это объясняет тот факт, что амиодарон-индуцированные нарушения функции щитовидной железы могут развиваться и после отмены препарата. R. Rao et al. изучали кинетику йода на фоне 6-месячного приема препарата. За это время экскреция йода с мочой возросла с 0,25 до 7 мкмоль/ммоль креатинина. Клиренс элемента в ЩЖ снизился с 5,93 до 0,25 мл/мин, в то время как уровень неорганического йода в плазме вырос в 40 раз. Захват йода щитовидной железой снизился в 3 раза по сравнению с исходным значением [5]. Дисфункция щитовидной железы может возникать через несколько месяцев после отмены Ам. Ученые изучили, что повышение соотношения DEA/Ам в плазме отмечается при развитии тиреотоксикоза, а снижение соотношения – при гипотиреозе, что подчеркивает преобладающую роль DEA при АИТ и может служить предиктором тиреоидной дисфункции [2].

Большинство эутиреоидных пациентов, начавших лечение Ам (обычно 200 мг/день), остаются в эутиреоидном состоянии, даже если используются более высокие дозы (400 мг/день). Однако у всех пациентов, получавших Ам, наблюдаются ранние (≤ 3 мес) и хронические (> 3 мес) изменения показателей функции щитовидной железы в сыворотке крови. Огромное содержание йода в Ам увеличивает экскрецию неорганического йодида в плазме в 40 раз и экскрецию йодида с мочой до 15000 мкг в сутки. Благодаря эффекту Вольфа-Чайкова щитовидная железа адаптируется к перегрузке йодом путем ингибирования органификации йода и снижения скорости выработки тиреоидных гормонов: последний эффект является основной причиной первоначального повышения концентрации тиреотропина (ТТГ) в сыворотке. Кратковременное лечение

Ам (400 мг/день в течение 3 недель) снижало скорость продукции тироксина (T_4) и скорость метаболического клиренса T_4 . Ам также ингибирует внутриклеточный транспорт T_4 и гипофизарную активность йодтирониндейодиназы 2 типа (D2) с последующим снижением уровня внутриклеточного трийодтиронина (Т3). Однако эти гипофизарные эффекты также проявляются на хронических стадиях при длительной терапии амиодароном и поэтому, вероятно, менее важны для изменений уровня ТТГ, чем эффект Вольфа-Чайкова. Позже щитовидная железа избавляется от эффекта Вольфа-Чайкова, что приводит к нормализации концентрации T_4 и ТТГ в сыворотке. В этой фазе уровни общего T_4 (общ. T_4), свободного T_4 (св. T_4) и обратного T_3 (св. T_3) в сыворотке увеличиваются, в то время как общий T_3 (общ. T_3) и свободный T_3 в сыворотке крови увеличиваются. Уровни (общ. Т3) снижаются из-за ингибирующего действия амиодарона на активность йодтирониндейоди-

назы (D1) 1 типа в печени. Повышение концентрации T_3 в сыворотке обычно намного больше, чем снижение концентрации T_3 в сыворотке. Хотя Ам ингибирует активность D1 *in vivo*, этот эффект не был продемонстрирован *in vitro* для амиодарона, а только для его метаболитов. Вышеуказанные изменения в сыворотке T_4 , T_3 и общ. T_3 наблюдаются в начале лечения Ам и сохраняются при длительном лечении. Через 3 месяца терапии достигается устойчивое состояние, при этом уровень ТТГ в сыворотке возвращается к исходным значениям. Нормализация ТТГ, вероятно, связана с увеличением скорости продукции T_4

и снижением скорости метаболического клиренса T_4 . Изменения в продукции T_4 и скорости метаболизма преодолевают блокаду выработки T_3 , повышая таким образом уровень T_3 в сыворотке до нижнего нормального диапазона. Тенденция к снижению концентрации ТТГ в сыворотке крови наблюдалась при продолжении лечения и связана с кумулятивной дозой Ам. Уровни общ. T_4 , св. T_4 и общ. T_3 в сыворотке остаются на верхней границе нормы или слегка повышены, в то время как уровни T_3 в сыворотке (биологически активный гормон) находятся в нижней части нормы [6] (рис.1).

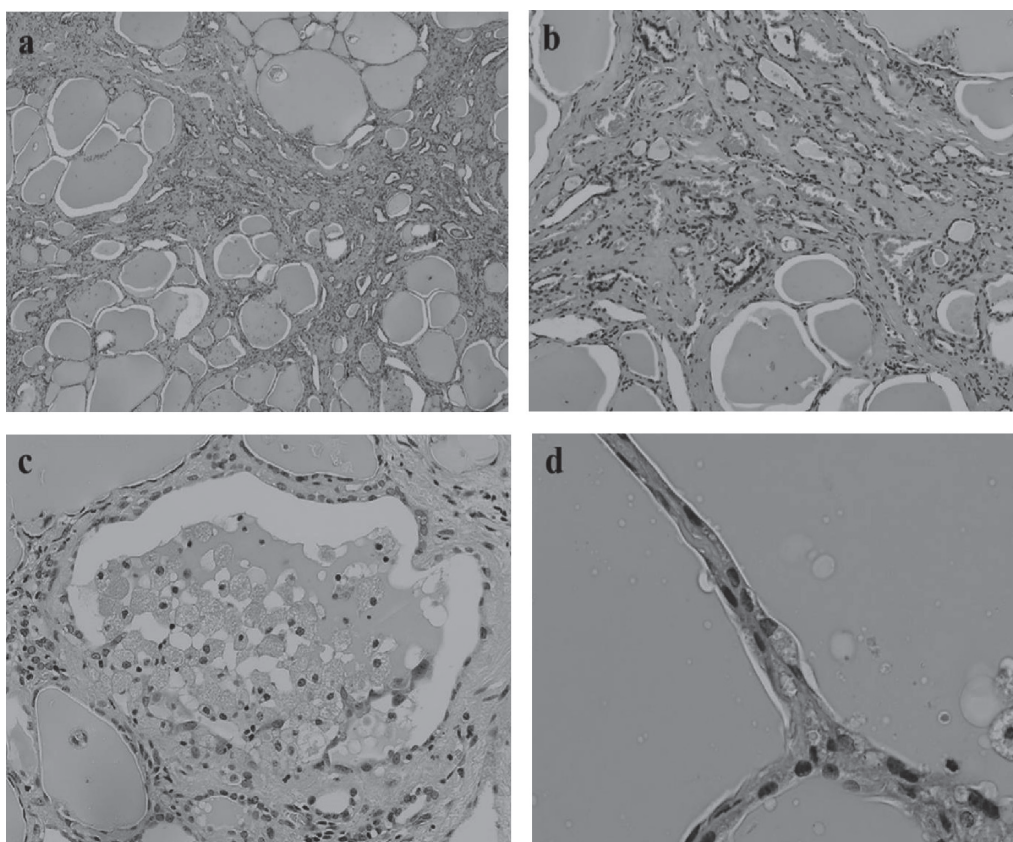


Рис. 1. Патологические изменения щитовидной железы. Атрофические фолликулы с интерстициальным фиброзом [a и b: окрашивание гематоксилином и эозином (Г&Э)]. Разрушенные фолликулы с отслоением фолликулярного эпителия и инфильтрацией макрофагами (окрашивание c: Г&Э). Вакуолизация цитоплазмы и липофусцин в уплотненных фолликулярных эпителиальных клетках (окрашивание d: Г&Э) [7]

Амиодарон индуцированный гипотиреоз. Диагноз гипотиреоза обычно не вызывает затруднений и подтверждается обнаружением постоянно высокой концентрации ТТГ в сыворотке (> 10 мЕд/л) в сочетании с низконормальным (субклинический тип) или явно низким. Низкие концентрации общего T_3 или св. T_3 в сыворотке являются менее надежным индикатором гипотиреоза, поскольку они могут возникать у пациентов с эутиреозом во время лечения Ам.

Применение Ам следует продолжать по усмотрению кардиолога, учитывая возможность спон-

танной ремиссии гипотиреоза. Прекращение терапии Ам гораздо менее важно при АИГ, чем при АИТ. Если лечение Ам прекращается, решение о начале заместительной терапии L-тироксинном может быть отложено; если было начато лечение гормонами щитовидной железы, дозу L-тироксина следует скорректировать в соответствии с поддержанием уровня ТТГ в сыворотке крови в пределах нормы. Лечение L-тироксинном не влияет на антиаритмические свойства Ам. Решение о лечении субклинического и манифестного гипотиреоза должно приниматься индивидуально для каждого пациента [8] (рис. 2).

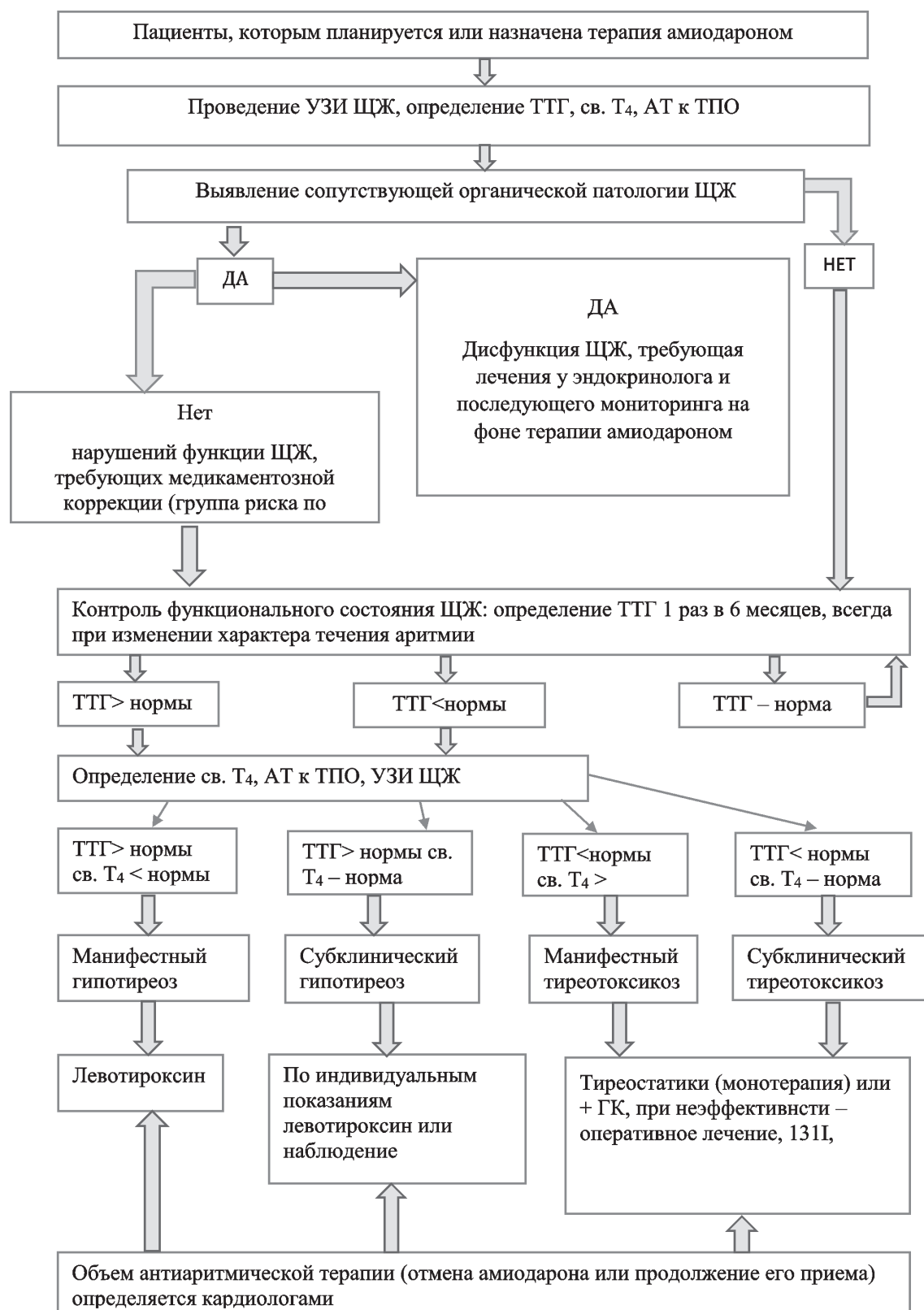


Рис. 2. Мониторинг тиреоидной функции [5].

Большинство медицинских центров рекомендуют различать две основные формы АИТ, поскольку варианты лечения и исходы могут различаться. Некоторые центры предлагают лечить

всех пациентов с АИТ одинаково (начиная либо с метимазола, либо со стероидов); однако этот подход должен быть проверен в каждой стране (например, в зависимости от потребления йода).

Подавленный сывороточный ТТГ и повышенный сывороточный связанный T_4 и связанный T_3 наблюдаются при обоих основных типах АИТ и не могут дифференцировать эти две формы. Повышенное (> 4) отношение T_4/T_3 является общим признаком деструктивного тиреоидита, но это бесполезно у отдельных пациентов с АИТ, поскольку сывороточный св. T_4 относительно выше, чем св. T_3 у всех из них из-за ингибирования D1. Поиск аутоантител к щитовидной железе (особенно аутоантител к рецептору ТТГ) актуален, главным образом, у пациентов с АИТ, у которых основным и ранее существовавшим заболеванием щитовидной железы является болезнь Грейвса. Только 8% пациентов с АИТ 2 типа имеют положительные тесты на аутоантитела к щитовидной железе. В подгруппе пациентов с эутиреоидным хроническим аутоиммунным тиреоидитом Ам может запускать деструктивный процесс, приводящий к АИТ типа 2. Таким образом, положительный тест на тиреоидные аутоантитела не всегда подтверждает диагноз АИТ типа 1. Другие параметры, такие как интерлейкин-6, С-реактивный белок и тиреоглобулин, в клинической практике не используются. Поглощение радиоактивного йода (RAIU) обычно низкое при АИТ типа 1, но также может быть нормальным или повышенным из-за активного поглощения автономной тканью щитовидной железы. И наоборот, он очень низок или подавлен при АИТ типа 2 из-за деструкции или повреждения ткани щитовидной железы. Результаты RAIU различаются в опубликованных исследованиях, вероятно, из-за выбора разных групп пациентов и других факторов (например,

потребления йода), которые могут повлиять на результаты.

В последние годы в качестве потенциально полезного диагностического инструмента была предложена скintiграфия щитовидной железы с $[^{99m}Tc]2$ -метоксиизобутилизонитрилом (МИБИ). В этом исследовании диффузная ретенция МИБИ, свидетельствующая о гиперфункции ткани, была выявлена у всех больных АИТ 1-го типа, в то время как при АИТ 2-го типа не наблюдалось поглощения, свидетельствующего о деструктивном процессе. Хотя этот диагностический инструмент для АИТ является многообещающим, он нуждается в валидации в более крупных сериях и в настоящее время не используется в клинической практике. УЗИ щитовидной железы часто выявляет увеличенный объем щитовидной железы, гипоехогенную картину и/или узловые поражения при АИТ 1-го типа, но обычно при АИТ 2-го типа все нормально, хотя может быть небольшой зоб. Допплерография с цветовым потоком может выявить нормальную/высокую васкуляризацию (указывающую на гиперфункцию железы) при большинстве случаев АИТ 1-го типа или низкую или отсутствующую васкуляризацию (повреждение щитовидной железы) при АИТ 2-го типа. Экспертиза в области УЗИ щитовидной железы обязательна для правильной оценки.

Различие между типами АИТ важно, поскольку оно оказывает большое влияние на последующее лечение. Сочетание нескольких диагностических процедур улучшает дифференциацию типов АИТ, но в отдельных случаях может оказаться неэффективным [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kosuke Inoue, Jun Saito, Tetsuo Kondo, et al. Amiodarone-induced Thyrotoxicosis with Cardiopulmonary Arrest. Internal Medicine. 2018 Jan 1; 57(1): 59–63. DOI: 10.2169/internalmedicine.9177–17
2. Е.А. Лебедева, Ю.А. Яблонская, С.В. Булгакова. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2017, том 13, №2. С.31–38. DOI: 10.14341/ket201723138
3. Ермолаева А.С., Бякина О.А., Сыч Ю.П., Копылов Ф.Ю., Фадеев В.В. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (2): 156–165. DOI: 10.18786/2072–0505–2019–47–018
4. Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В., Тишковский С.В. Амiodарон-индуцированные тиреопатии. Кардиология в Беларуси 2018, том 10, № 1. DOI: 616.441–02:616.12–008.318–085.222.06
5. Свириденко Н. Ю.1, Платонова Н. М., Молашенко Н. В., Голицин С. П., Бакалов С. А., Сердюк С. Е. Эндокринные аспекты применения амiodарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 63–71. DOI: 10.15829/1560–4071–2012–2–63–71
6. Luigi Bartalena, Fausto Bogazzi, Luca Chiovato, Alicia Hubalewska-Dydejczyk, Thera P Links, Mark Vanderpump. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. European Thyroid Journal 2018;7:55–66. DOI: 10.1159/000486957.
7. Kosuke Inoue, Jun Saito, Tetsuo Kondo, Kaoru Miki, Chiho Sugisawa, Yuya Tsurutani, Naoki Hasegawa, Shinya Kowase, Yukio Kakuta, Masao Omura and Tetsuo Nishikawa. Amiodarone-induced Thyrotoxicosis with Cardiopulmonary Arrest. Internal Medicine 57: 59–63, 2018. DOI: 10.2169/internalmedicine. 9177–17
8. Shehzad Basaria, David S Cooper. Amiodarone and the thyroid. The American Journal of Medicine 118: 706–714, 2005. [https:// DOI: org/10.1016/j.amjmed.2004.11.028](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.11.028).