



## Дисфункции щитовидной железы, индуцированные приемом амиодарона, у детей

Л. А. Балыкова<sup>1</sup>, Е. С. Самошкина<sup>1-2\*</sup>, С. А. Ивянский<sup>1</sup>,  
Е. Ю. Акашкина<sup>1</sup>, Е. Ю. Максимова<sup>1</sup>, Н. В. Чекнайкина<sup>1</sup>,  
А. С. Моторкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)

<sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница»  
(г. Саранск, Россия)

\*[esamoshkina@yandex.ru](mailto:esamoshkina@yandex.ru)

*Введение.* На протяжении ряда лет продолжает оставаться актуальной тема выбора эффективной и безопасной антиаритмической терапии у детей и подростков. Сложность выбора терапевтической тактики во многом обусловлена не только разнообразием механизмов формирования аритмий, но и шириной побочных эффектов препаратов.

*Материалы и методы.* Проанализировано состояние тиреоидной системы у 45 детей (20 девочек, 25 мальчиков), страдающих нарушениями ритма на фоне или в течение года после окончания лечения амиодароном. Средний возраст обследуемых составил  $8,26 \pm 0,9$  лет. Всем детям проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее оценку гормонального профиля (тироксин (Т4), 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, через 3, 6 и 12 мес. терапии.

*Результаты исследования.* Установлено, что назначение амиодарона сопровождалось изменением уровня тиреоидных гормонов, но в большинстве случаев в пределах нормальных значений. Тиреопатии (чаще субклинические) были диагностированы у 3 пациентов. В 4,4 % случаев выявлен гипотиреоз; в 2,2 % – тиреотоксикоз. *Обсуждение и заключения.* Было показано, что прием препарата приводил к изменениям размеров щитовидной железы, однако достаточно редко сопровождался нарушением ее функции.

**Ключевые слова:** амиодарон, гипотиреоз, тиреотоксикоз, дети, дисфункция щитовидной железы

**Для цитирования:** Балыкова Л. А., Самошкина Е. С., Ивянский С. А., Акашкина Е. Ю., Максимова Е. Ю., Чекнайкина Н. В., Моторкина А. С. Дисфункции щитовидной железы, индуцированные приемом амиодарона, у детей // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 382–396. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.382-396



## Amiodarone-induced secondary thyroid dysfunctions in children

L. A. Balykova<sup>a</sup>, Ye. S. Samoshkina<sup>a-b\*</sup>, S. A. Ivyanskiy<sup>a</sup>,  
Ye. Yu. Akashkina<sup>a</sup>, Ye. Yu. Maksimova<sup>a</sup>, N. V. Cheknaykina<sup>a</sup>,  
A. S. Motorkina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

<sup>b</sup>Children's Republican Clinical Hospital (Saransk, Russia)

\*esamoshkina@yandex.ru

**Introduction.** The choice of effective and safe antiarrhythmic therapy for children and adolescents is relevant issue for public health. The difficulty in choosing therapeutic tactics is caused by the variety of formation of arrhythmias and the side effects of drugs.

**Materials and Methods.** The condition of thyroid system in 45 children (20 girls, 25 boys) suffering from disturbances of a rhythm within a year after the end of treatment by Amiodaronum is analyzed. The average age of the surveyed patients was  $8,26 \pm 0,9$  years. A comprehensive examination including an assessment of a hormonal profile (a thyroxin (T4), triiodothyronine (T3), thyrotrophic hormone (TTG), antibodies to a thyroid peroxidase and a thyreoglobulin (AT to TPO and TG)), ultrasound examination (US) of a thyroid gland, a standard electrocardiography at rest (ECG) and the Holter monitoring (HM) before, in 3, 6 and 12 months of therapy was conducted.

**Results.** It has been established that prescription of Amiodarone was followed by changes in the level the thyroid's hormones, but in most cases within normal values. Thyroidopathy (subclinical) are more often were diagnosed for three patients. In 4.4 % of cases the hypothyroid and in 2.2 % of cases the thyrotoxicosis were detected.

**Discussion and Conclusions.** It was shown that reception of medicine resulted in changes the sizes of a thyroid gland, but rarely followed by violations of functions.

**Keywords:** amiodarone, hypothyrosis, thyrotoxicosis, children, thyroid dysfunction

**For citation:** Balykova L. A., Samoshkina Ye. S., Ivyanskiy S. A., Akashkina Ye. Yu., Maksimova Ye. Yu., Cheknaykina N. V., Motorkina A. S. Amiodarone-induced secondary thyroid dysfunctions in children. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):382–396. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.382-396

### Введение

Нарушения ритма сердца продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем детской кардиологии. Это объясняется многообразием клинических форм аритмий, отсутствием единого понимания механизмов их возникновения и, следовательно, общепринятых методов лечения [1–3]. Ранний дебют заболевания (вследствие генетически обусловленных причин), склонность к хроническому прогрессирующему течению и нередкое развитие жизнеугрожаемых осложнений диктуют необходимость разработки максимально эффективных и безопасных для педиатрических пациентов методов

лечения, которые, несмотря на сходство многих подходов, отличаются от постулатов, принятых в терапевтической практике [4–6].

Одним из антиаритмических препаратов, наиболее востребованных в детской кардиологии, является амиодарон, который зарекомендовал себя препаратом первой линии для лечения различных вариантов острых и хронических тахиаритмий как у детей, так и у взрослых ввиду высокой эффективности и умеренно выраженных побочных реакций [4–8]. Большинство из них (фотосенсибилизация, изменение цвета кожи, повышение активности трансаминаз, периферические нейропатии,

мышечная слабость, тремор, атаксия, нарушения зрения, интерстициальные пневмонии, тромбофлебиты) обратимы и исчезают при уменьшении дозы или после отмены препарата [9–10]. Реальную клиническую проблему представляют амиодарон-индуцированные изменения тиреоидной системы (обусловленные в основном содержанием в препарате органического йода, оказывающего выраженное влияние на баланс тиреоидных гормонов), которые, по данным разных авторов, выявляются у 14–45 % больных [11–13]. Причем, учитывая длительный период полувыведения амиодарона и его активного метаболита – дизэтиламиодарона (от 2 нед. до 3 мес.), побочные эффекты могут развиваться в отдаленные сроки после лечения [14].

Амиодарон уменьшает конверсию тироксина в трийодтиронин путем подавления активности 5-дейодиназы [15]. Амиодарон и его активный метаболит ДЭА вследствие схожести строения с молекулой трийодтиронина нарушают транспорт тиреоидных гормонов через плазматическую мембрану и связывание с рецепторами, причем действие ДЭА зависит от его концентрации в различных тканях: при низкой концентрации он выступает как агонист трийодтиронина, при высоких – как антагонист [16]. Кроме вышеописанных эффектов, амиодарон и особенно его метаболит ДЭА оказывают цитотоксическое действие на щитовидную железу, вызывая лизис тиреоцитов, а также нетиреоидной ткани, усиливаемый содержанием йода в молекуле [17–18].

### Обзор литературы

Вопрос о влиянии амиодарона на течение аутоиммунных процессов в щитовидной железе является дискуссионным [19]. Выделяют следующие клинические формы тиреопатий, ассоциированных с приемом амиодарона: амиодарон-индуцированный гипотиреоз и амиодарон-индуцированный ти-

реотоксикоз. Поступление йода, содержащегося в амиодароне, вызывает подавление образования гормонов щитовидной железы (эффект Wolff-Chaikoff) и развитие гипотиреоза [20] с типичными клиническими проявлениями. Частота зоба у пациентов с амиодарон-индуцированным гипотиреозом составляет около 20 % при отсутствии дефицита йода в регионе [21–22].

Однако большую клиническую значимость, безусловно, имеет амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз [23]. Выделяют 2 типа заболевания [24]:

1. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз I типа, который, как правило, развивается у лиц с исходной патологией щитовидной железы. Йод, высвобождаемый из препарата (при средней дозе амиодарона ежедневно высвобождается количество йода, превышающее суточную потребность в данном микроэлементе в десятки-сотни раз) приводит к повышению синтеза тиреоидных гормонов в существующих зонах автономии в железе.

2. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз II типа, описанный у пациентов без предшествующих/сопутствующих заболеваний щитовидной железы и связанный с развитием деструктивных процессов в железе с выходом ранее синтезированных гормонов в кровоток, под действием самого амиодарона, а не только йода.

Вопрос о влиянии амиодарона на щитовидную железу у детей в медицинской литературе обсуждается крайне редко, несмотря на довольно длительный опыт применения данного антиаритмика в детской кардиологии.

**Цель исследования** – оценка состояния щитовидной железы и вероятности развития вторичных тиреопатий на фоне лечения амиодароном у детей.

### Материалы и методы

Исследование было проведено на базе ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница» (г. Саранск) с одобрения Локального этичес-



ского комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» за период с 2015 по 2017 гг. Было получено информированное согласие пациентов и/или их родителей. Проанализирован тиреоидный статус 45 детей (20 девочек, 25 мальчиков; средний возраст –  $8,26 \pm 0,9$  лет) с нарушениями ритма сердца, на фоне или в течение 1 года после окончания лечения амиодароном. Препарат назначали в нагрузочной дозе 10–15 (детям раннего возраста – до 20) мг/кг/сут. в 3 приема в течение 5–10 дней с последующим снижением дозы и переходом на поддерживающую – 5–7 мг/кг/сут. в 2 приема 5 дней в неделю.

Критерии включения в исследование: возраст от 1 до 18 лет, наличие нарушений ритма сердца, требующих антиаритмической терапии амиодароном, продолжительность лечения амиодароном не менее 3 недель. Критерии невключения: клинически значимая патология щитовидной железы, требующая лечения тироксином или тиреостатиками до назначения амиодарона, нежелание родителей и/или детей выполнять процедуры исследования, прием дополнительно антиаритмических средств, сердечных гликозидов, противосудорожных и других препаратов, влияющих на кинетику амиодарона.

Из исследования исключались пациенты с клинически значимыми побочными эффектами (нарушениями АВ проводимости, дисфункцией синусового узла, нарушением функции печени, неврологическими и другими расстройствами), вынудившими прекратить дальнейшую терапию амиодароном. Всем детям проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее оценку гормонального профиля (свободный тироксин (Т<sub>4</sub>св), общий трийодтиронин (Т<sub>3</sub>), 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, через 3, 6 и 12 мес. терапии.

Наиболее часто показанием к назначению амиодарона в исследуемой группе пациентов была желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lown (46,7 %), реже – частая политопная, полиморфная, а также парная и групповая наджелудочковая экстрасистолия (11,1 %), WPW синдром с нарушением ритма типа пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (6,7 %), непароксизмальная наджелудочковая тахикардия (20 %), трепетание/фибрилляция предсердий (6,7 %) и желудочковая тахикардия (8,8 %). У каждого третьего ребенка нарушения ритма приводили к развитию дисфункции миокарда, потребовавшей назначения антиаритмической терапии.

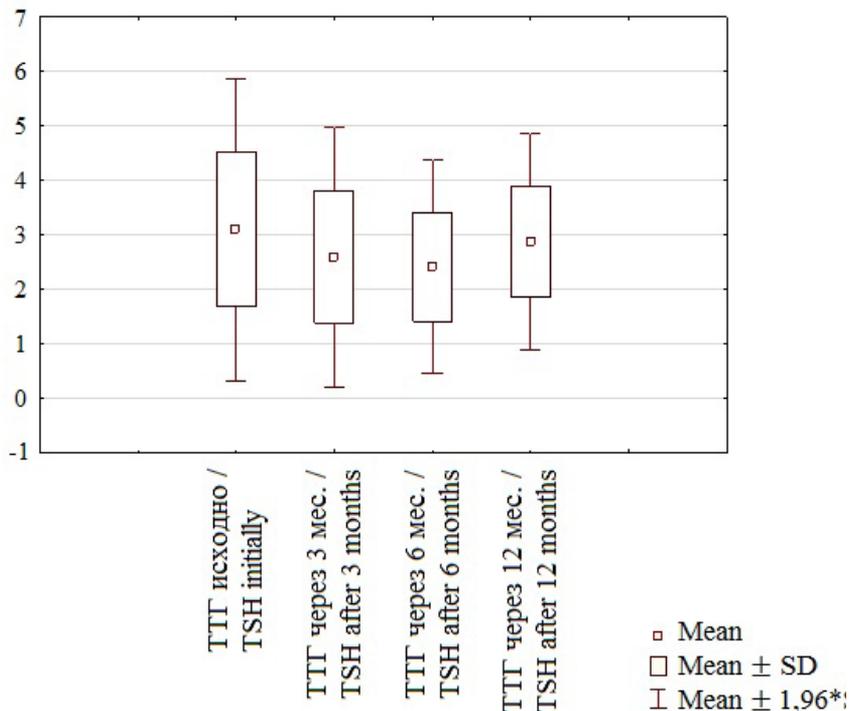
Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики (оценивали средние значения и ошибку средней, количественные величины сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок, качественные показатели – с помощью критерия  $\chi^2$ ). Вероятность различий полученных результатов определяли на уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Средняя длительность приема амиодарона составила  $7,4 \pm 2,72$  месяцев, средняя суточная доза в период поддерживающей терапии варьировалась от 150 до 337,5 мг (в среднем –  $283 \pm 27,3$  мг). Эффективность антиаритмика достигала 57–83 % в зависимости от варианта аритмии. К 3 мес. лечение амиодароном продолжили 37 детей, к 6 мес. – 30 детей, а к 1 году – 14 из 45 (31,1 %). Препарат был отменен либо по причине достижения полного антиаритмического эффекта (33,3 %), либо вследствие неэффективности (20 %), либо пациентом (родителями) самостоятельно (11,1 %), либо вследствие развития побочных эффектов (4,4 %).

При анализе уровня ТТГ в среднем по группе в процессе терапии амиодароном было выявлено снижение на

0,5 мкМЕ/мл от исходного уровня к 3 мес. ( $p < 0,001$ ) и на 0,68 мкМЕ/мл – к 6 мес. терапии ( $p < 0,001$ ).



Р и с. 1. Уровень ТТГ на разных сроках лечения

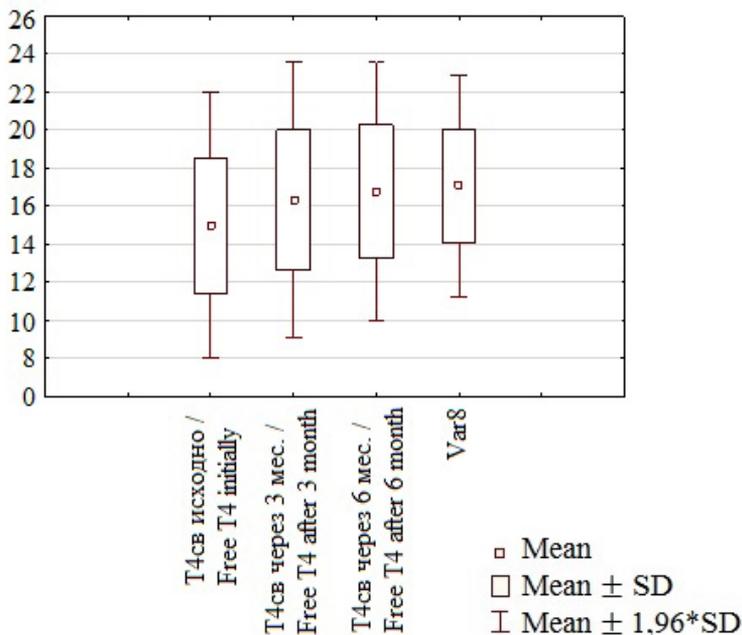
F i g. 1 TTG level on different terms of treatment

К концу года содержание ТТГ мало отличалось от исходного уровня. Важно, что к этому времени терапию продолжили лишь 11 пациентов. Однако несмотря на то, что у основной массы больных происходило снижение содержания ТТГ, у 7 детей (15,6 %) на 3–6 мес. лечения отмечено повышение уровня гормона относительно исходных значений, причем у 3 – значительное (на 2,3–3,1 мкМЕ/мл). Следует отметить, что концентрация ТТГ превышала пределы референсных значений у 2 детей и была на нижней границе нормы у 1 ребенка.

В процессе исследования уровня свободного тироксина было выявлено

повышение показателя в общей группе на 1,33 пмоль/л через 3 мес. ( $p = 0,013$ ), 1,8 пмоль/л через 6 мес. ( $p = 0,002$ ) и на 2,1 пмоль/л – к 1 году ( $p = 0,06$ ), но только у 1 пациента содержание гормона на фоне лечения амиодароном выходило за пределы референсных значений (рис. 1).

У 8 детей (17,7 %), при индивидуальном анализе, напротив, отмечено снижение этого показателя в течение наблюдения (у 2 – значительное), что может свидетельствовать о снижении сывороточного депо тиреоидных гормонов и вероятном нарушении реакции на стрессовые факторы в виде нарушения механизма отрицательной обратной связи (рис. 2).



Р и с. 2. Уровень свободного тироксина в процессе лечения  
 Fig. 2. Level of a free thyroxine in the course of treatment

При анализе уровня общего трийодтиронина (Т3) выявлено незначительное снижение показателя в общей группе на 0,08–0,10 нмоль/л ( $p > 0,05$ ) в течение года от начала лечения амиодароном. У 4 детей отмечено повышение этого показателя, но только у одного – существенное. При исследовании динамики свободного Т3 в процессе терапии амиодароном в среднем по группе было отмечено повышение его уровня на 0,18 нмоль/л к 3 мес., на 0,21 нмоль/л – к 6 мес. и 0,2 нмоль/л – к 1 году наблюдения ( $p < 0,05$ ), хотя все изменения происходили в рамках допустимых колебаний. У 4 детей было выявлено некоторое снижение этого показателя относительно исходных значений в пределах возрастной нормы в первые полгода от начала терапии амиодароном. Незначительно снижение (пограничный уровень) общего Т3 и/или свободного Т4 в сочетании

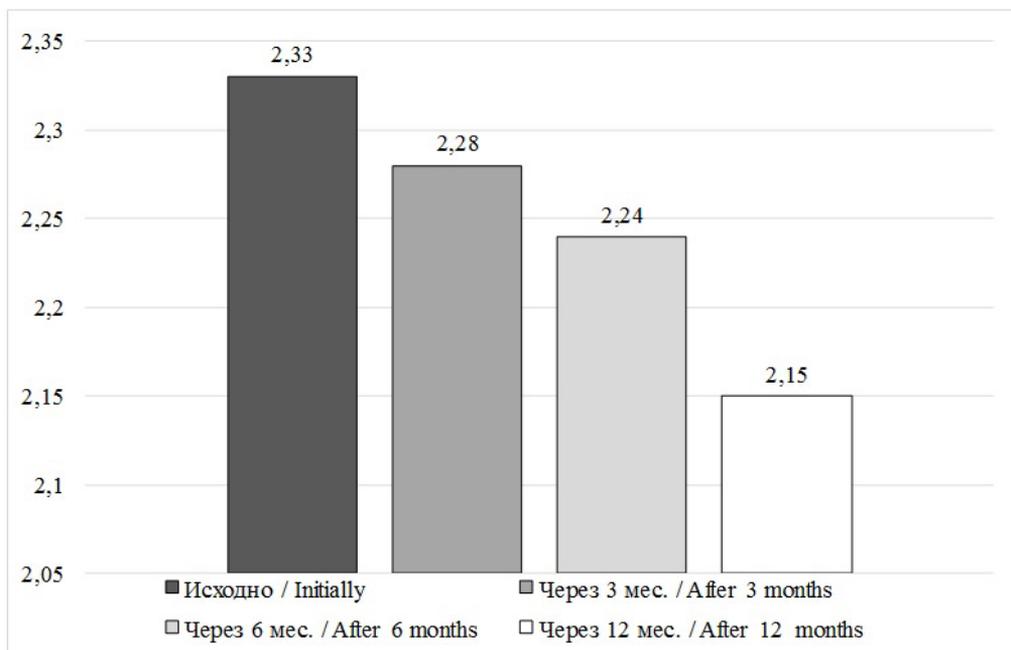
с повышением содержания ТТГ у 2 детей говорит о развитии у них гипотиреоза. Напротив, повышение концентрации тиреоидных гормонов у 1 ребенка дало основание заподозрить у него амиодарон-индуцированную гиперфункцию щитовидной железы (рис. 3).

Поскольку амиодароновая тиреопатия может выступать в качестве триггера аутоиммунного тиреоидита, нами были проанализированы показатели, характеризующие аутоиммунные процессы в щитовидной железе. Так, в процессе наблюдения было отмечено повышение уровня АТ к ТГ в среднем по группе на 0,12 ЕД/мл, в пределах референсных значений. При анализе уровня АТ к ТПО в целом по группе было выявлено их снижение на 0,36 ЕД/мл; у 3 детей отмечено повышение, у 1 ребенка данный показатель был несколько выше нормальных значений (с параллельным повышением уровня Т3

и Т4), что дало основание заподозрить у ребенка тиреотоксикоз II типа.

При изучении влияния длительности приема и дозы амиодарона на уро-

вень гормонов тиреоидной системы и антител к структурным элементам щитовидной железы корреляционных связей не выявлено.



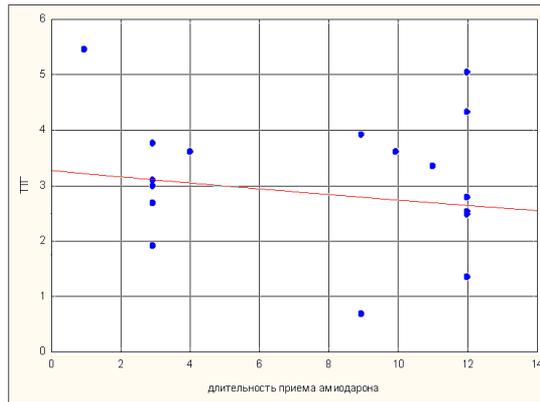
Р и с. 3. Уровень общего Т3 в процессе лечения  
 F i g. 3. Level of the general T3 in the course of treatment

По данным УЗИ щитовидной железы в обследуемой группе установлено, что спустя год от начала терапии у 83,3 % детей объем щитовидной железы увеличился на 1,33 мл ( $p = 0,04$ ), а у 16,7 % детей отмечалось его снижение. При этом средние размеры щитовидной железы на фоне и после лечения амиодароном превышали верхнюю границу нормы на 22,5 %.

Таким образом, несмотря на индивидуальные колебания уровня гормонов и увеличение объема щитовидной железы у большинства пациентов, принявших участие в исследовании, клинически значимые тиреопатии развились у 3 из 45 детей: у 2 детей (4,4 %) – гипотиреоз; у 1 – аутоиммунный тиреотоксикоз (2,2 %).

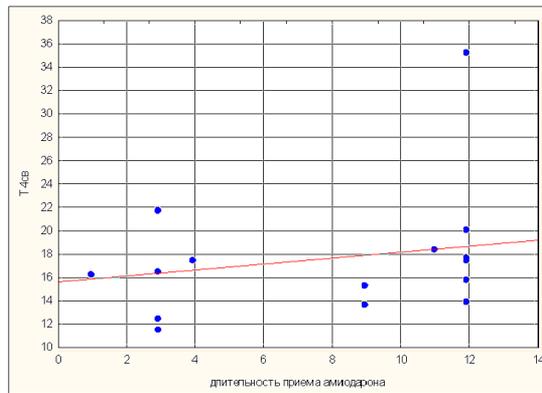
### Обсуждение и заключения

Синтезированный как потенциальное антиангинальное средство, амиодарон в настоящее время является одним из самых эффективных и востребованных антиаритмиков, в т. ч. в педиатрии. В современном мире при необходимости назначения антиаритмической терапии свой выбор в пользу амиодарона делают 24,1 % врачей в США, 34,5 % – в Европе и 73,8 % – в Латинской Америке. В отличие от других антиаритмических препаратов, реальную проблему при использовании амиодарона представляют не кардиальные, а экстракардиальные побочные явления, в частности тиреопатии [26].



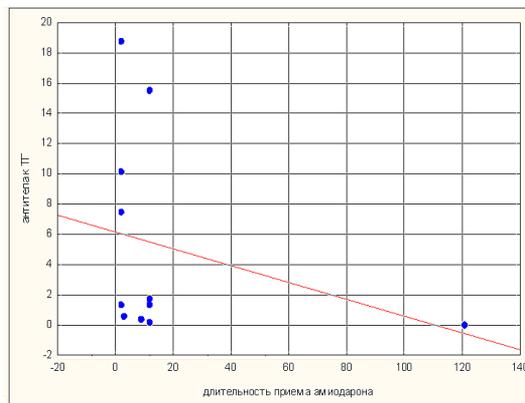
$p = 0,206$

A



$p = 0,224$

B

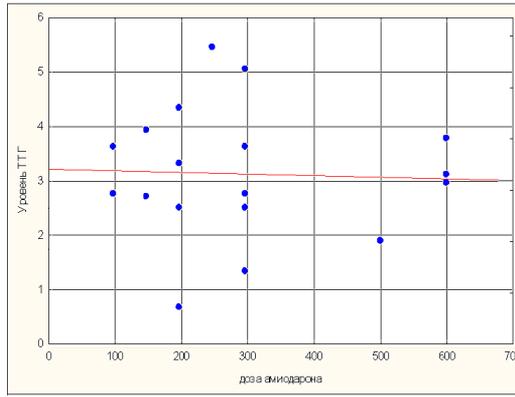


$p = 0,228$

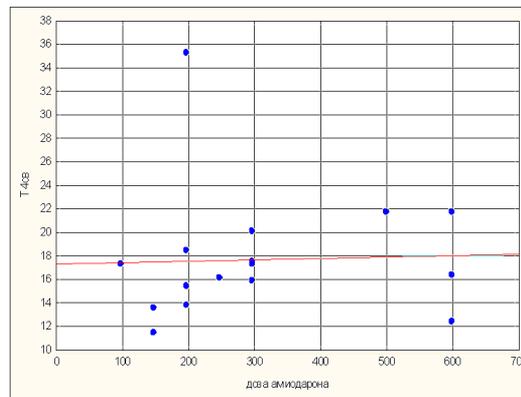
C

Р и с. 4. Корреляционные связи между длительностью приема амиодарона и уровнем ТТГ (А), уровнем Т4св (В) и уровнем антител к ТГ (С)

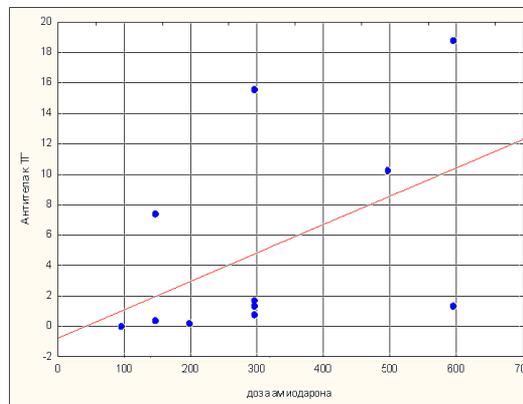
F i g. 4. Correlations between duration an amiodarone intake and the TTG (A) level, the T4sv level (B) and level of antibodies to TG (C)

 $p = -0,035$ 

А

 $p = -0,263$ 

В

 $p = -0,247$ 

С

Р и с. 5. Корреляционные связи между дозой амиодарона и уровнем ТТГ (А), уровнем Т4св (Б) и уровнем антител к ТГ (В)

F i g. 5. Correlations between a dose of an amiodaron and the TТG (A) level, the T4sv level (B) and level of antibodies to TG (C)



При достаточной концентрации в организме за счет содержания йода амиодарон действует как конкурентный ингибитор трийодтиронина, способствуя, как правило, в первые 18 мес. лечения развитию гипотиреоза [4–6]. Частота встречаемости последнего зависит от географического региона, распространенности дефицита йода в популяции, особенностей выборки пациентов и других факторов. Так, частота амиодарон-индуцированного гипотиреоза составляет около 6 % в странах, характеризующихся низким потреблением йода, и около 18 % – при его достаточном потреблении [2]. Риск развития гипотиреоза выше у пожилых людей и женщин, что, вероятно, связано с более высокой распространенностью заболеваний щитовидной железы в этих выборках пациентов [14].

В нашем небольшом исследовании гипотиреоз, индуцированный приемом амиодарона, был диагностирован у 2 девочек (причем у одной – субклинический с пограничным уровнем тиреоидных гормонов), что составило 4,4 % и согласуется с данными научной литературы о невысокой распространенности данного осложнения в регионах, эндемичных по йододефициту [19]. Увеличение объема щитовидной железы на фоне приема амиодарона («зобогенный эффект») у большинства детей не сопровождалось изменением уровня гормонов и не требовало коррекции терапии.

Частота индуцированного амиодароном тиреотоксикоза составляет 2–20 %, причем он может развиваться в любые сроки после начала лечения и даже после прекращения антиаритмической терапии. В отличие от гипотиреоза, он чаще встречается при дефиците йода в популяции (в частности, в Центральной Европе) [2–8]. В нашей работе амиодарон-индуцированный субклини-

ческий тиреотоксикоз (снижение содержания ТТГ и пограничные значения Т4 без глазных симптомов и тахикардии) был выявлен у одного ребенка после прекращения терапии (2,2 %) и сочетался с повышением уровня антитиреоидных антител.

У части пациентов избыток йода, высвобождаемый из амиодарона (до 6 мг свободного йода ежедневно), а также прямой цитотоксический эффект препарата может приводить к индукции или манифестации аутоиммунных изменений в щитовидной железе, хотя у большинства лиц, получающих амиодарон, не отмечается увеличение частоты встречаемости тиреоидных антител [27]. В нашей работе повышенные уровни АТ к ТПО были выявлены у 1 ребенка с пограничным уровнем Т4. По мнению L. Tomisti и соавт., наличие антитиреоидных антител не исключает амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза II типа и требует комплексного подхода к диагностике [28].

В ходе исследования не было выявлено взаимосвязи между дозой, длительностью приема амиодарона и вероятностью развития тиреопатий, что в целом подтверждает факт достаточно высокой толерантности к тиреотоксическому действию амиодарона в детском возрасте.

Таким образом, сделаем следующие основные выводы.

1. У большинства детей, получающих лечение амиодароном, обнаруживается увеличение размеров щитовидной железы, в 6,6 % сочетающееся с нарушением ее функции по типу как гипо- так и гипертиреоза, чаще субклинического характера.

2. Вероятность развития амиодарон-индуцированных тиреопатий у детей не зависит от дозы и длительности приема антиаритмика.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment / S. Benjamins [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 177, no. 1. P. 9–14. DOI: 10.1530/EJE-17-0018
2. **Zosin I, Balaş M.** Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data // *Endokrynol. Pol.* 2012. Vol. 63, no. 1. P. 2–9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378090>
3. Amiodarone and the thyroid / A. Hybel-Jarobcka [et al.] // *Endokrynol. Pol.* 2015. Vol. 66, no. 2. P. 176–186. DOI: 10.5603/EP.2015.0025
4. **Danzi S., Klein I.** Amiodarone-induced thyroid dysfunction // *J. Intensive Care Med.* 2015. Vol. 30, no. 4. P. 179–185. DOI: 10.1177/0885066613503278
5. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases / A. Czarnywojtek [et al.] // *The Clin. Risk. Manag.* 2016. Vol. 12. P. 505–513. DOI: 10.2147/TCRM.S96606
6. Amiodarone and the thyroid function / T. Jukić [et al.] // *Lijec Vjesn.* 2015. Vol. 137, no. 5-6. P. 181–188. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380478>
7. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease / D. Takeuchi [et al.] // *Circ. J.* 2015. Vol. 79, no. 8. P. 1828-1834. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0042
8. **Barvalia U., Amlani B., Pathak R.** Amiodarone-induced thyrotoxic thyroiditis: a diagnostic and therapeutic challenge // *Case Rep. Med.* 2014. DOI: 10.1155/2014/231651
9. **Балыкова Л. А., Назарова И. С., Тишина А. Н.** Лечение аритмий сердца у детей : лекции для врачей общей практики // *Педиатрия. Практическая медицина.* 2011. Т. 5, № 53. С. 30–37. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-aritmiy-serdtsa-u-detey>
10. Examining the safety of amiodarone / P. Santangeli [et al.] // *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2012. Vol. 11. P. 191–214. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22324910>
11. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling / B. Gereben [et al.] // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 898–938. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gereben+B%2C+Zavacki+AM%2C+Ribich+S+et+al.+Cellular+and+molecular+basis+of+deiodinase-regulated+thyroid+hormone+signaling.+Endocr+Rev+2008%3B+29%3A+898-938>
12. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level / F. Bogazzi [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 145. P. 59–64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11415853>
13. **Eskes S. A., Wiersinga W. M.** Amiodaron eand thyroid // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 23. P. 735–751. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942150>
14. Incidence and pattern of thyroid dysfunction in patients on chronic amiodarone therapy: experience at a Tertiary Care Centre in Oman / H. Farhan [et al.] // *Cardiovascular Medicine Journal.* 2013. Vol. 7. P. 122–126. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Farhan+H.%2C+A.+Albulushi%2C+A.+Taqi%2C+A.+Al-Hashim%2C+K.+Al-Saidi%2C+K.+Al-Rasadi%2C+A.+Al-Mazroui+and+I.+Al-Zakwani>
15. **Piccini J. P., Berger J. S., O'Connor C. M.** Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. Heart. J.* 2009. Vol. 30, no. 10. P. 1245–1253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Piccini+JP%2C+Berger+JS%2C+O%27Connor+CM>
16. Amiodarone versus lidocaine for pediatric cardiac arrest due to ventricular arrhythmias : a systematic review / M. E. McBride [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 18, no. 2. P. 183–189. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
17. **El-Shmaa N. S., El-Amrousy D., Feky W.** The efficacy of pre-emptive dexmedetomidine versus amiodarone in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric cardiac surgery // *Ann. Card. Anaesth.* 2016. Vol. 19, no. 4. P. 614–620. DOI: 10.4103/0971-9784.191564
18. **Kakavand B., Di Sessa T. G.** Unusual amiodarone toxicity in a child // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 13, no. 2. P. 93–95. DOI: 10.5863/1551-6776-13.2.93



19. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases / E. Martino [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1987. Vol. 26, no. 2. P. 227–37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3665117>
20. **Moffett B. S., Salvini J. W., Kim J. J.** Pediatric cardiac intensive care society 2014 consensus statement: pharmacotherapies in cardiac critical care antiarrhythmics // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 17, no. 3. Suppl 1. P. 49–58. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000620
21. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society / R. L. Page [et al.] // *Circulation.* 2016. Vol. 133, no. 14. P. 506–574. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000311
22. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) / S. G. Priori [et al.] // *Eur. Heart. J.* 2015. Vol. 36, no. 41. P. 2793–2867. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318695>
23. **Макаров Л. М.** Фармакотерапия нарушений ритма сердца у детей // *Лечащий врач (The Practitioner).* 2000. № 10. С. 48–51. <https://www.lvrach.ru/2000/10/4526400>
24. **Mazzanti A. L., Maragna R., Priori S. G.** Genetic causes of sudden cardiac death in the young // *Curr. Opin. Cardiol.* 2017. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000391
25. **Cardenas G. A., Cabral J. M., Leslie C. A.** Amiodarone-induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies // *Clev. Clin. J. Med.* 2003. Vol. 70. P. 624–631. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cardenas+GA%2C+Cabral+J+M%2C+Leslie+C+A>
26. **Голицын С. П.** Амиодарон десятилетия спустя // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83, № 8. С. 25–33. URL: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=245466>
27. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction / S. Ahmed [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011. Vol. 75, no. 3. P. 388–394. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x
28. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis / L. Tomisti [et al.] // *J. Endocrinol. Investigation.* 2016. Vol. 39, no. 5. P. 585–591. DOI: 10.1007/s40618-015-0426-0

*Поступила 28.06.2017; принята к публикации 24.04.2017; опубликована онлайн 29.09.2017*

*Об авторах:*

**Балькова Лариса Александровна**, директор Медицинского института, заведующая кафедрой педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>**, [larisabalykova@yandex.ru](mailto:larisabalykova@yandex.ru)

**Самошкина Елена Семёновна**, доцент кафедры педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8192-7902>**, [esamoshkina@yandex.ru](mailto:esamoshkina@yandex.ru)

**Ивянский Станислав Александрович**, доцент кафедры педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0087-4421>**, [stivdoctor@yandex.ru](mailto:stivdoctor@yandex.ru)

**Акашкина Екатерина Юрьевна**, ассистентка кафедры педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5365-5655>**, [chairped@yandex.ru](mailto:chairped@yandex.ru)

**Максимова Елена Юрьевна**, клинический ординатор, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6486-1921>**, [elena\\_maksimova\\_1993@mail.ru](mailto:elena_maksimova_1993@mail.ru)



**Чекнайкина Наталья Викторовна**, клинический ординатор, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5819-3763>**, [chairped@yandex.ru](mailto:chairped@yandex.ru)

**Моторкина Анна Сергеевна**, студентка, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5819-3763>**, [chairped@yandex.ru](mailto:chairped@yandex.ru)

*Вклад соавторов:*

Л. А. Балыкова: изучение концепции, научное руководство критический анализ и доработка текста; Е. С. Самошкина: формализованный анализ данных подготовка начального текста с последующей доработкой, анализ литературных данных, анализ клинической части работы работы; С. А. Ивянский: верстка, анализ литературных данных, редактирование; Е. Ю. Акашкина, Е. Ю. Максимова, Н. В. Чекнайкина, Моторкина А. С.: верстка, анализ литературных данных.

*Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

## REFERENCES

1. Benjamins S., Dullaart R. P. F., Sluiter W. J., Rienstra M., van Gelder I. C., Links T. P. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul; 177(1):9–14. DOI: 10.1530/EJE-17-0018
2. Zosin I., Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol.* 2012; 63(1):2–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378090>
3. Jabrocka-Hybel A., Bednarczuk T., Bartalena L., Pach D., Ruchala M., Kamiński G., et al. Amiodarone and the thyroid. *J Intensive Care Med.* 2015; 66(2):176–186. DOI: 10.5603/EP.2015.0025
4. Danzi S., Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med.* 2015 May; 30(4):179–185. DOI: 10.1177/0885066613503278
5. Czarnywojtek A., Płazińska M. T., Zgorzalewicz-Stachowiak M., Woliński K., Stangierski A., Miechowicz I., et al. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12:505–513. DOI: 10.2147/TCRM.S96606
6. Jukić T., Punda M., Franceschi M., Staničić J., Granić R., Kusić Z. Amiodarone and the thyroid function. *Lijec Vjesn.* 2015; 137(5-6):181–188. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380478>
7. Takeuchi D., Honda K., Shinohara T., Inai K., Toyohara K., Nakanishi T. Incidence, clinical course, and risk factors of Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease. *Circ J.* 2015; 79(8):1828–1834. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0042
8. Barvalia U., Amlani B., Pathak R. Amiodarone-induced thyrotoxic thyroiditis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Case Rep Med.* 2014: ID 231651. DOI: 10.1155/2014/231651
9. Balykova L. A., Nazarova I. S., Tishina A. N. Treatment of cardiac arrhythmias in children. *Pediatriya. Prakticheskaya meditsina = Pediatrics. Applied Medicine* 2011; 5(53):30–37. <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-aritmii-serdtsa-u-detey> (In Russ.)
10. Santangeli P., Di Biase L., Burkhardt J. D., Bai R., Mohanty P., Pump A., et al. Examining the safety of amiodarone. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11:191–214. DOI: 10.1517/14740338.2012.660915
11. Gereben B., Zavacki A. M., Ribich S., Kim B. W., Huang S. A., Simonides W. S., et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 2008; 29(7):898–938. DOI: 10.1210/er.2008-0019
12. Bogazzi F., Bartalena L., Brogioni S et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jul; 145(1):59–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11415853>



13. Eskes S. A., Wiersinga W. M. Amiodaron eand thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec; 23(6):735–751. DOI: 10.1016/j.beem.2009.07.001
14. Farhan H. A., Albulushi A., Taqi A., Al-Hashim K., Al-Saidi K., Al-Rasadi A., et al. Incidence and pattern of thyroid dysfunction in patients on chronic amiodarone therapy: Experience at a tertiary care centre in Oman. *Open Cardiovasc Med J.* 2013; 7:122–126. DOI: 10.2174/1874192401307010122
15. Piccini J. P., Berger J. S., O'Connor C. M. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2009 May; 30(10):1245–1253. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp100
16. McBride M. E., Marino B. S., Webster G., Lopez-Herce J., Ziegler C. P., De Cen A. R., et al. Amiodarone versus Lidocaine for pediatric cardiac arrest due to ventricular arrhythmias: A systematic review. *Pediatr Crit Care Med.* 2017 Feb; 18(2):183–189. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001026
17. El-Shmaa N. S., El-Amrousy D., Feky W. The efficacy of pre-emptive dexmedetomidine versus amiodarone in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2016; 19(4):614–620. DOI: 10.4103/0971-9784.191564
18. Kakavand B., Di Sessa T. G. Unusual amiodarone toxicity in a child. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2008; 13(2):93–95. DOI: 10.5863/1551-6776-13.2.93
19. Martino E., Aghini-Lombardi F., Mariotti S., Bartalena L., Lenziardi M., Ceccarelli C., et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987 Feb; 26(2):227–237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3665117>
20. Moffett B. S., Salvin J. W., Kim J. J. Pediatric cardiac intensive Care Society 2014 consensus statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Antiarrhythmics. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 Mar; 17(3 Suppl. 1):49–58. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000620
21. Page R. L., Joglar J. A., Caldwell M. A., Calkins H., Conti J. B., Deal B. J. et al. Evidence Review Committee Chair. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2016 Apr 5; 133(14):506–574. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000311
22. Priori S. G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015 Nov; 36(41):2793–2867. DOI: 10.1093/eurpace/euv319
23. Makarov L. M. [Pharmacotherapy of violations of the heart rhythm in children]. *Lechashchiy vrach = Practitioner.* 2000; 10:48–51. Available at: <https://www.lvrach.ru/2000/10/4526400> (In Russ.)
24. Mazzanti A., Maragna R., Priori S. G. Genetic causes of sudden cardiac death in the young. *Curr Opin Cardiol.* 2017 Mar 6. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000391
25. Cardenas G. A., Cabral J. M., Leslie C. A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies. *Clev Clin J Med.* 2003; 70:624–631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882384>
26. Golitsyn S. P. [Amiodaron a decade later]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2011; 83(8):25–33. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=245466> (In Russ.)
27. Ahmed S., VanGelder I., Wiesfeld A., Van Veldhuisen D. J., Links T. P. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(3):388–394. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x
28. Tomisti L., Urbani C., Rossi G., Latrofa F., Sardella C., Manetti L. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. 2016 May; 39(5):585–591. DOI: 10.1007/s40618-015-0426-0

Submitted 28.06.2017; revised 24.07.2017; published online 29.09.2017

*About the authors:*

**Larisa A. Balykova**, Director of the Medical Institute, Head of Chair of National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>**, [larisabalykova@yandex.ru](mailto:larisabalykova@yandex.ru)

**Elena S. Samoshkina**, Associate Professor of Chair of Pediatrics, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8192-7902>**, [esamoshkina@yandex.ru](mailto:esamoshkina@yandex.ru)

**Stanislav A. Ivyanskiy**, Associate Professor of Chair of Pediatrics, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0087-4421>**, [stivdoctor@yandex.ru](mailto:stivdoctor@yandex.ru)

**Yekaterina Yu. Akashkina**, Assistant of Chair of Pediatrics, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5365-5655>**, [chairped@yandex.ru](mailto:chairped@yandex.ru)

**Yelena Yu. Maksimova**, Clinical Resident, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6486-1921>**, [elena\\_maksimova\\_1993@mail.ru](mailto:elena_maksimova_1993@mail.ru)

**Natalya V. Cheknaykina**, Clinical Resident, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5819-3763>**, [chairped@yandex.ru](mailto:chairped@yandex.ru)

**Anna S. Motorkina**, Student, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5819-3763>**, [chairped@yandex.ru](mailto:chairped@yandex.ru)

*Contribution of the co-authors:*

L. A. Balykova: concept development, scientific supervision, critical analysis and revision of the final text; E. S. Samoshkina: formalized data analysis, writing the draft, revision of the final text, reviewing the relevant literature, analysis of the clinical part of the work; S. A. Ivyanskiy: reviewing the relevant literature, formatting the final text of the article, editing; Ye. Yu. Akashkina, Ye. Yu. Maksimova, N. V. Cheknaykina, A. S. Motorkina: reviewing the relevant literature, formatting the final text of the article.

*All authors have read and approved the final version of the manuscript.*