

ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ИСХОДЫ, ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ

В.Ю. Шульгина², В.В. Фадеев¹, Г.А. Мельниченко^{1, 2}

¹ Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

² Эндокринологический научный центр РАМН

Myocardial lesion in hyperthyroidism: natural history, outcomes, prognosis

V.Y. Shulgina, V. Fadeyev, G. Melnichenko

Введение

Эпидемиология

Тиреотоксикоз (ТТ) является достаточно часто встречающимся синдромом: в Викгемском популяционном исследовании он был выявлен у 2% женщин и 0,2% мужчин [79]. В течение 20-летнего периода наблюдения частота новых случаев ТТ составила у женщин 0,8% и у мужчин 0,6% на 1000 человек [81]. Во Фрамингемском кардиологическом исследовании, в которое были включены 2575 человек (средний возраст 60 лет), подавленный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) был выявлен у 3,9% (половина из них принимала препараты тиреоидных гормонов (ТГ); манифестный ТТ был выявлен в 0,2% случаев [71]. В более позднем Колорадском исследовании субклинический ТТ был диагностирован у 2,1% всех взрослых, но в 20% случаев речь шла о лицах, принимавших препараты ТГ [17]. Наконец, в недавнем крупном популяционном исследовании NHANES III манифестный ТТ был выявлен у 0,5%, а субклинический — у 0,8% лиц в общей популяции в возрасте от 12 до 80 лет [33]. Различия по распространенности и нозологической структуре ТТ определяются многими факторами, в том числе и уровнем потребления йода: в регионах йодного дефицита распространенность ТТ выше за счет высокой заболеваемости функциональной автономией щитовидной железы (ФА ЩЖ). Кроме того, в регионах йодного дефицита заболеваемость ТТ смещена в более старшую возрастную группу за счет того, что ФА развивается преимущественно в пожилом возрасте. Кроме того, при дефиците йода, по некоторым данным, более поздно манифестирует болезнь Грейвса (БГ) [46, 47].

На сегодняшний день практически отсутствуют эпидемиологические данные относительно распространенности тиреотоксической кардиомиопатии (ТТК). В первую очередь это обусловлено отсутстви-

ем четких диагностических критериев данной патологии, а также тем, что сам термин стал широко использоваться в научной литературе только после введения ВОЗ в 1995 г. классификации кардиомиопатий [66].

По данным проведенных исследований реально представляется возможным рассмотреть лишь отдельные проявления ТТК, такие как фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность (СН), являющиеся наиболее тяжелыми осложнениями ТТ. ФП на фоне ТТ, по данным разных авторов [23, 28, 41], в различных группах пациентов встречается в 5–22% случаев, тогда как ее распространенность в общей взрослой популяции составляет всего 0,4% [84]. У лиц без тиреотоксикоза в возрасте старше 75 лет риск развития ФП увеличивается до 8% у мужчин и до 6% у женщин [85, 27].

ФП на фоне ТТ развивается чаще у мужчин (2,86%), чем у женщин (1,36%), хотя женщины страдают БГ в 10 раз чаще мужчин. Число вновь диагностированных случаев ФП при ТТ увеличивается с возрастом, приближаясь к 8% у пациентов старше 70 лет [75]. Вопрос о распространенности ФП у пациентов с ТТ изложен во многих работах, где было показано, что возникновение новых случаев ФП положительно коррелировало с возрастом, при низкой распространенности у молодых пациентов и высокой — у пожилых [39, 65, 83]. Ведущую роль в возникновении ФП на фоне ТТ играют тяжесть, длительность ТТ и исходное состояние миокарда. Так, в исследовании G. Sandler и G.M. Wilson [70] среди 462 пациентов с ТТ без сопутствующей патологии сердца ФП была выявлена у 64 (14%). Аналогичные данные были получены в 1988 г. в исследовании, проведенном P. Petersen и J. Hansen [64] и включившем 610 пациентов с ТТ, из них у 91 (14,9%) пациента диагностировалась ФП.

Кроме того, в настоящее время мы располагаем сведениями о распространенности ТТ среди пациентов с ФП. По данным J.C. Forfar et al. [23], у 13% (10/75) пациентов с ФП диагностировали манифестный ТТ. В противовес этому исследованию A.D. Krahn et al. [43] выявили, что подавленный уровень ТТГ наблюдался лишь у 0,7–1,7% (5/707 на момент скрининга и 7/707 через 1,7 года наблюдения) пациентов с впервые выявленной ФП или трепетанием предсердий при отсутствии явной сердечно-сосудистой патологии. Различные данные по распространенности ФП на фоне ТТ, вероятнее всего, связаны с включением пациентов разных возрастных групп, с разной этиологией тиреотоксикоза и состоянием сердечно-сосудистой системы. Кроме того, многие упомянутые выше исследования проводились 10–40 лет назад при невозможности определения ТТГ высокочувствительным методом, что существенно снижает их ценность.

При отсутствии своевременной диагностики и лечения ТТ может развиться сердечная недостаточность (СН) с “низким выбросом”, являющаяся исходом ТТК. В настоящее время в литературе встречается все меньше и меньше сообщений о распространенности СН на фоне ТТ. Частота СН при ТТ по данным более ранних исследований колеблется в пределах 12–68% [4–5, 46, 81]. При этом отмечено, что до 90% пациентов с ТТ и СН страдали ФП [84].

История вопроса

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) упоминаются уже при первых описаниях синдрома ТТ. Кардиальные проявления при ТТ встречались настолько часто, что в 1828 г. G. Adelman [6] указывал, что зоб и глазные симптомы являются второстепенными по отношению к поражению сердца. Такую же точку зрения поддерживал и сам R.A. Graves [29], рассматривая увеличение щитовидной железы (ЩЖ) и экзофтальм как вторичные проявления болезни сердца. Впервые предположение об определяющей роли ЩЖ в генезе поражения сердечно-сосудистой системы при БГ было высказано R.J. Moebius [58].

Термин “тиреотоксическое сердце” для обозначения кардиальных проявлений ТТ в зарубежной литературе был введен в 1899 г. R. Kraus [44]. В русскоязычной литературе он впервые был использован в 1936 г. Лангом, что наиболее полно отражало представления патогенетической сущности поражения миокарда при ТТ того времени. Синонимами термина “тиреотоксическое сердце” были: “кардиотиреоз”, “кардиотиреотоксикоз”, “тиреотоксическая кардиомиопатия”, “тиреотоксическая кардиодистрофия”.

В настоящее время, с учетом МКБ–10 пересмотра (1999), используется термин “кардиомиопатия при метаболических нарушениях” (шифр I 43.1). Согласно определению ВОЗ совместно с Международным обществом и Федерацией кардиологов (WHO/ISFC; 1995), ТТК – поражение миокарда с его дисфункцией на фоне ТТ [66]. Другими словами, ТТК представляет собой комплекс нарушений деятельности ССС, вызванный токсическим действием избытка ТГ. Он характеризуется функциональными расстройствами, а также возможностью развития органических поражений: гиперфункция и гипертрофия кардиомиоцитов с последующим исходом в кардиосклероз, дилатацию полостей сердца с формированием ХСН [51].

В настоящее время получить объективные данные о распространенности ТТК достаточно затруднительно в связи с отсутствием классификации и унифицированных критериев диагностики. Разграничение функциональных и органических поражений миокарда при ТТ с прогнозированием развития ХСН актуально и требует динамического изучения всего спектра клинических проявлений поражения ССС на фоне ТТ с комплексной оценкой исходов.

Патогенез поражения миокарда при ТТ

В основе патогенеза ТТК лежит нарушение трех основных внутриклеточных процессов. Такими процессами являются энергообразующая функция кардиомиоцита (окислительное фосфорилирование, гликолиз), синтез белковых структур и специфическая физиологическая функция (сокращение кардиомиофибрилл). Экспериментально установлено [2], что при ТТ возрастает потребление кислорода миокардом. При этом значительно увеличиваются количество митохондрий и их функциональная активность, что приводит к усилению продукции аденозинтрифосфата (АТФ). Однако при тяжелом ТТ, несмотря на увеличение потребления кислорода, его утилизация миокардом не только не увеличивается, а, наоборот, значительно снижается. Это обусловлено нарушением процесса окислительного фосфорилирования, в основе которого лежит нарушение активности ряда ферментов, участвующих в окислительных реакциях. При тяжелом ТТ возникают дегенеративные изменения и распад митохондрий. Поэтому ТТ часто называют болезнью митохондрий, объясняя снижение функционального резерва сердца за счет торможения синтеза белка [2].

Условно в своем развитии ТТК проходит три патогенетические стадии: гиперкинетическая (фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) превышает нор-

мальные значения, при физической нагрузке не возникает ее прироста), нормокинетическая — компенсаторная стадия, при которой наблюдается обратимая гипертрофия миокарда при нормальном сердечном выбросе, и гипокинетическая — собственно кардиомиопатия (низкие фракция выброса, ударный объем; гипертрофия и дилатация полостей сердца), клинически соответствующая СН [4].

Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы при ТТ

Нарушения ритма сердца

Избыток ТГ сопровождается увеличением числа β -адренорецепторов в некоторых тканях, в том числе и в миокарде. Преимущественное развитие предсердных, а не желудочковых нарушений ритма при ТТ объясняется прежде всего высокой чувствительностью предсердий к аритмогенному действию избытка ТГ, вероятно, в связи с более высокой плотностью β -адренорецепторов кардиомиоцитов, а также различной автономной иннервацией предсердий и желудочков [50, 65].

Ранее считалось, что для ТТ свойственно абсолютное повышение катехоламинов (КА) плазмы. Сходство сердечно-сосудистых проявлений, обусловленных избытком ТГ и КА, наряду с эффективностью лечения β -блокаторами, привело к формированию концепции о том, что клиническая картина ТТ частично обусловлена воздействием эндогенных КА. Для подтверждения этой гипотезы изучали скорость секреции и концентрацию КА в плазме больных ТТ в сравнении со здоровыми людьми [48–49, 55]. Поскольку повышение уровня КА выявить не удалось, был сделан вывод о потенцирующем эффекте избытка ТГ на КА, и, таким образом, вопрос о взаимоотношении избытка ТГ и функции симпатoadреналовой системы оказался полностью закрытым.

Четкая корреляция между уровнем ТГ и частотой ночного сердечного ритма, который в наименьшей степени подвержен симпатическим стимулам, вероятно, свидетельствует о том, что ТГ оказывают непосредственное влияние на проведение импульсов в сино-атриальном узле, побуждая к частой ритмической импульсации [77]. Постоянное воздействие избытка ТГ приводит к истощению его функции, развитию синдрома слабости синусового узла и переходу на патологический ритм. Кроме того, при ТТ происходит ускорение спонтанной диастолической деполяризации в клетках синусового узла, что создает условия для более частой генерации электрических импульсов и обуславливает развитие ФП [3].

Известно, что суправентрикулярная экстрасистолия, сохраняющаяся после достижения стойкого эутиреоидного состояния, может приводить к развитию ФП с дальнейшим постепенным ремоделированием миокарда предсердий, а затем и желудочков [31, 76].

Нарушения ритма сердца при ТТ являются, как правило, обратимыми после своевременного достижения эутиреоидного состояния. В работе, проведенной Nakazawa et al., было показано, что у 62% (101/163) пациентов спустя 8–10 нед достижения стойкого эутиреоза произошло спонтанное восстановление синусового ритма, без дополнительного назначения антиаритмической терапии [59]. Тем не менее в большинстве работ показано, что шансы на восстановление синусового ритма снижаются у пожилых пациентов с наличием сопутствующей органической патологии миокарда или длительно существующей ФП (более 4 мес) [41, 70].

У больных с тяжелым прогрессирующим течением ТТ после серии пароксизмов может развиваться постоянная форма ФП, которая является следствием стойкого нарушения функции синусового узла. Основными предпосылками для сохранения ФП после достижения стойкого эутиреоза является длительное течение ТТ и ФП в сочетании с тяжелой СН [60].

Синусовая тахикардия является наиболее частым проявлением поражения миокарда при ТТ и, по данным различных авторов, встречается у 42–78% пациентов [3, 42, 84]. Среди других нарушений ритма, обусловленных ТТ, ФП составляет 7–15%, суправентрикулярная экстрасистолия — 5–7%, достаточно редко встречаются трепетание предсердий — 1,4% и впервые возникшие желудочковые нарушения ритма [4]. В случае развития желудочковых нарушений ритма в первую очередь необходимо заподозрить сопутствующие заболевания миокарда. Эти нарушения ритма чаще всего сохраняются после достижения стойкого эутиреоза и имеют неблагоприятный прогноз [50].

Сердечная недостаточность

Для пациентов с ТТ и начальными проявлениями поражения сердца характерна СН “с высоким сердечным выбросом”. При этом фракция выброса на 50–300% превышает нормальные значения. В дебюте ТТ высокий сердечный выброс обусловлен уменьшением периферического сосудистого сопротивления в результате вазодилатации под воздействием Т3, повышения ЧСС в покое, усиления сократимости миокарда и увеличения объема циркулирующей крови [38, 40].

При гипер- и нормокинетической стадиях ТТК СН с “низким выбросом” крайне редко диагности-

руется у пациентов с ТТ [4]. Показатели фракции выброса не позволяют оценить степень декомпенсации СН на гиперкинетической и нормокINETической стадиях ТТК, поскольку ФВ в покое превышает нормальные значения [67]. Во-вторых, при нагрузке величина ФВ находится в пределах нормы [37, 57]. В-третьих, отсутствие снижения исходно низкого общего периферического сопротивления маскирует нормальный кардиальный ответ.

К развитию и прогрессированию СН с “низким выбросом” — гипокINETическая стадия ТТК, приводит выпадение систолы предсердий, в результате чего величина сердечного выброса снижается почти вдвое, приводя к систолической и диастолической (нарушение диастолического наполнения за счет быстрого сокращения желудочков) дисфункции с развитием дилатации полостей сердца. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с ТТ диастолическая дисфункция миокарда присутствует на фоне нормальной или даже высокой ФВ в покое [67].

Еще реже причиной возникновения застойной СН при ТТ является митральная регургитация и деформация створок митрального клапана (МК) в результате дилатации ЛЖ [36–37]. Необходимо отметить, что в случае миксоматозного пролапса МК, встречающегося при БГ, возникает регургитация 1–2 степеней, что не приводит к развитию застойной СН [4].

Сопутствующая сердечная патология у пациентов с длительным ТТ ведет к ускорению темпов развития и прогрессированию СН. Однако ТТК с исходом в СН может развиваться и у детей. По данным A. Cavallo et al. [18], симптомы застойной СН у детей с тяжелым ТТ полностью исчезали после нормализации тиреоидной функции. Результаты исследования, полученные V. Marti et al. [54], также подтвердили вероятность ослабления насосной функции сердца при отсутствии предшествующей кардиальной патологии, а также обратимости этих изменений после достижения эутиреоза. В их работе было продемонстрировано повреждение миокарда, выявленное с помощью меченых ^{111}In моноклональных антимиоциновых антител у пациентов с ТТ и СН, в связи с чем авторами было высказано предположение о том, что наряду с объемной перегрузкой развитию СН при ТТ может способствовать потенциально обратимое сопутствующее повреждение миокарда.

J.C. Forfar et al. [24] установили, что при восстановлении эутиреоза ФВ у пациентов с ТТ возвращалась к исходному показателю. Это позволило авторам сделать вывод о том, что при стойкой компенсации ТТ симптомы поражения сердца регрессируют.

Морфологические изменения миокарда при ТТ

Во многих исследованиях было показано, что изменения со стороны сердца при ТТ могут быть полностью или частично обратимыми [9, 24, 62–63, 68]. Наличие и выраженность изменений в сердечной мышце во многом определяют тяжесть и исходы ТТК.

Вопрос о развитии гипертрофии миокарда ЛЖ при ТТ длительное время оставался дискуссионным. Однако в настоящее время доказано, что гиперфункция сердца при ТТ неизбежно приводит к его гипертрофии с 30–50% увеличением массы миокарда [5, 42]. Гипертрофия ЛЖ при ТТ может быть связана либо с повышенным синтезом белка под действием избытка ТГ, либо с увеличением рабочей нагрузки на миокард [42, 57, 65].

Гипертрофия ЛЖ при ТТ выражена умеренно и сочетается с дилатацией полостей сердца, что подтверждается данными ЭхоКГ: утолщение задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки; увеличение конечного диастолического объема (КДО) и массы миокарда ЛЖ. Сократительная функция сердца при этом находится в пределах нормы, что соответствует “нормокINETической” стадии ТТК. На этой стадии при своевременном назначении тиреостатической терапии гипертрофия миокарда является обратимой [40].

При длительном течении ТТ синтез белка в миокарде понижается, развиваются дистрофия, кардиосклероз и, как результат, формируется кардиомиопатия с исходом в застойную СН. С развитием и прогрессированием СН снижается скорость кровотока, уменьшаются минутный и систолический объемы крови, повышается периферическое сопротивление сосудистого русла [2, 20]. На смену фазовой гипердинамией приходит гиподинамия, характеризующаяся увеличением периода напряжения за счет фаз асинхронного и изометрического сокращения при укороченном периоде изгнания. При ЭхоКГ отмечается снижение сократительной функции миокарда ЛЖ (“гипокINETическая” стадия ТТК) [1, 4].

Учитывая аутоиммунный характер поражения ЩЖ при БГ, высказывались различные предположения о роли аутоиммунных механизмов развития ТТК. В пользу аутоиммунного генеза свидетельствовали сообщения об обнаружении при биопсии миокарда дегенеративных изменений, лимфоцитарной инфильтрации, отложений мукополисахаридов с последующим формированием фиброза у пациентов с БГ. При этом сходные гистологические изменения наблюдались у пациентов с сопутствующей эндокринной офтальмопатией (ЭОП) и претибиальной миксидемой [37].

V. Fatourehchi и W.D. Edwards [22], изучавшие зависимость между аутоиммунной природой БГ и активным аутоиммунным воспалительным процессом, являющимся причиной развития миокардита, получили противоположные данные. Результаты проведенной биопсии миокарда правого желудочка у пациентов с БГ показали, что лимфоидная инфильтрация ткани, характерная для миокардита, была выявлена лишь у 2 (18%) из 11 обследованных пациентов.

У пациентов с БГ при проведении ЭхоКГ может отмечаться не только изолированное поражение миокарда, но и вовлечение в процесс эндокарда, а именно миксоматозный пролапс МК, что значительно реже встречается при МТЗ [37]. Распространенность пролапса МК при ТТ составляет 18–41%, тогда как в общей популяции – 6–20% случаев [20, 41].

Можно предположить два механизма поражения клапанного аппарата сердца при БГ: во-первых, в эндокарде может возникать усиленная продукция гликозаминогликанов, аналогичная таковой в ретробульбарном пространстве при ЭОП, что ведет к утолщению створок митрального клапана [36]. Во-вторых, при ТТК тонус папиллярных мышц сердца снижен, а следовательно, происходит их чрезмерное натяжение, что приводит к пролабированию створок МК в полость левого предсердия (ЛП) во время систолы желудочков [4].

A.D. Marks et al. [52], изучавшие распространенность пролапса МК у пациентов с тиреоидитом Хашимото в сравнении со здоровым контролем, продемонстрировали, что среди 75 пациентов с тиреоидитом Хашимото пролапс МК диагностировался у 41% (31/75) в сравнении с 8% (4/50) пациентов из контрольной группы (ОШ 8,1; 95% ДИ 2,64–24,83; $p < 0,0005$). Взаимосвязи между возникновением пролапса МК и высоким уровнем ТТГ, наличием антитиреоидных антител и длительностью хронического аутоиммунного тиреоидита получено не было.

Субклинический ТТ и поражение миокарда

Субклинический тиреотоксикоз – синдром, обусловленный стойким пограничным повышением уровня тиреоидных гормонов в организме, при котором определяется нормальный уровень св. T_4 в сочетании со сниженным уровнем ТТГ. В настоящее время данные по распространенности субклинического ТТ варьируют в широких пределах и по сведениям различных авторов составляют от 0,6 до 16% [17, 53, 69, 82]. Такой разброс определяется референсными значениями, использованными диагностическими критериями, чувствительностью метода определения ТТГ и регионом, в котором проводилось исследование.

Кроме того, различия по распространенности субклинического ТТ обусловлены различной трактовкой “низкого уровня ТТГ” самими авторами [17,33]. Так, в одних работах “низкий уровень ТТГ” определялся как $<0,3$ мЕд/л, в других – $<0,1$ мЕд/л или в следовых концентрациях ($<0,001$ мЕд/л).

Распространенность субклинического ТТ складывается из экзогенного (заместительная или супрессивная терапия препаратами ТГ) – наиболее частая причина субклинического ТТ [17], и эндогенного (чаще встречающегося в йододефицитных регионах), в основе которого лежат причины, свойственные манифестному ТТ [7]. По данным проспективных исследований (период наблюдения – 1–4 года) было показано, что у пациентов с эндогенным субклиническим ТТ в 50% случаев происходила спонтанная нормализация уровня ТТГ, в 35% уровень ТТГ оставался неизменным, в то время как манифестный ТТ развивался ежегодно в 5% случаев [65, 72, 78]. Принимая во внимание патофизиологические различия эндогенного и экзогенного субклинического ТТ, в таблице приведены инструментальные данные, полученные при исследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов с субклиническим ТТ.

В настоящее время проведены многочисленные исследования, демонстрирующие эффекты субклинического ТТ на ЧСС. Результаты этих исследований весьма противоречивы. Так, например, нет единых данных об эффекте субклинического ТТ на ЧСС в покое: только в четырех исследованиях у пациентов с экзогенным типом [10, 12, 14, 74] и двух исследованиях у пациентов с эндогенным субклиническим ТТ [15, 73] оценивали ЧСС с помощью 24-часового ЭКГ-мониторирования по Холтеру. В четырех из пяти вышеуказанных исследований продемонстрировано увеличение ЧСС в покое, включая ночные часы [10, 12, 15, 73, 74]. Повышение ЧСС при нагрузке было выявлено в двух работах [13, 56]; у пациентов с экзогенным субклиническим ТТ ЧСС при нагрузке оказалась выше, чем у пациентов контрольной группы. Предсердные нарушения ритма при субклиническом ТТ (оба типа) также были выявлены [12, 14, 15, 73]. Распространенность и частота новых случаев ФП были выше у пациентов старше 60 лет [72, 78], тогда как у молодых людей с субклиническим ТТ чаще встречалась наджелудочковая экстрасистолия [12, 14, 73]. A. Tenerz et al. [78] среди 40 пациентов с субклиническим ТТ (средний возраст пациентов составил 65 лет) выявили 8 случаев ФП и дополнительно 3 случая ФП – в течение 2-летнего периода наблюдения. Общий процент ФП в группе пациентов с субклиническим ТТ составил 28% в сравнении с 10% пациентов контрольной группы,

Таблица. Нарушения ССС у пациентов с субклиническим ТТ $\beta \leq$

Исследование, год	N	Метод	ЧСС	Масса миокарда ЛЖ	Систолическая дисфункция	Диастолическая дисфункция	Нарушения ритма
Экзогенный субклинический тиреотоксикоз							
Bell et al., 1983 (10)	7	ХМ	↑	—	—	—	—
Jennings et al., 1984 (35)	15	Эхо-доплерКГ	—	—	↓ ПН/ПИ	—	—
Banovac et al., 1989 (8)	18	ЭХО-доплерКГ	—	—	↓ ПН, ↓ ПН/ПИ	—	—
Tseng et al., 1989 (80)	15	ЭхоКГ	↔	—	↓ ИС ↓ ПН, ↓ ПН/ПИ	—	—
Grund et al., 1989 (30)	11	РВ	↑	—	↔ ФВ	—	—
Biondi et al., 1993 (12)	20	ХМ, ЭхоКГ	↑	↑	↑ СЦУВМ, ↑ ФУ	—	↔Ж ↑П
Fazio et al., 1995, (21)	25	Эхо-доплерКГ	↑	↑	—	↑ ИР, ↓ Е/А	—
Biondi et al., 1996 (13)	10	РВ	↑	—	↔ ФВ _{покой} , ↓ ФВ _{нагрузка}	↓ ПСН	—
Ching et al., 1996 (19)	11	ХМ, ЭхоКГ	↔	↑	↔ ФВ, ↔ ФУ	—	—
Shapiro et al., 1997 (74)	17	ХМ, Эхо-доплерКГ	↔	↑	↔ ФВ	↔ Е/А	↔Ж ↔П
Biondi et al., 1999 (14)	60	ХМ, Эхо-доплерКГ	↑	↑	↑ ФУ, ↑ СЦУВМ	↑ ИР, ↓ Е/А	↔Ж ↑П
Mercurio et al., 2000 (56)	19	Эхо-доплерКГ, ТКРН	↔	↑	↔ ФВ, ↓ Пик Watt, - ↓ ПО ₂ ^{мах} ↓ ПО ₂ анаэробный порог	↑ ИР, ↔ Е/А	—
Эндогенный субклинический тиреотоксикоз							
Boutin et al., 1986 (16)	16	Измерение ЧСС	↑	—	—	—	—
Biondi et al., 2000 (15)	23	ХМ, Эхо-доплерКГ	↑	↑	↑ ФУ, ↑ СЦУВМ, ↑ СПАК	↑ ИР, ↓ Е/А	↔Ж ↔П
Sgarbi et al., 2000 (73)	10	ХМ, Эхо-доплерКГ	↑	↑	↑ СЦУВМ	—	↑Ж ↑П

* ↑ — увеличивается; ↓ — снижается; ↔ — не изменяется; Е/А — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения левого желудочка; Ж — желудочковые нарушения ритма; ИР — изоволюметрическое расслабление; ИС — изоволюметрическое сокращения; П — предсердные нарушения ритма; ПИ — период изгнания; ПН — период напряжения; ПСН — пиковая скорость наполнения; РВ — радиоизотопная вентрикулография; СПАК — скорость потока через аортальный клапан; СЦУВМ — скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда; ТКРН — тест с кардиореспираторной нагрузкой; ФВ — фракция выброса; ФУ — фракция укорочения; ХМ — 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру, Эхо-доплерКГ — Эхо-доплеркардиография.

сопоставимой по возрасту и полу. Согласно данным Фрамингемского исследования (2007 пациентов в возрасте старше 60 лет) частота развития ФП у пациентов с экзогенным и эндогенным субклиническим ТТ оказалась в 3 раза выше [72].

В настоящее время нет исследований, демонстрирующих увеличение частоты развития тромбоэмболии у пациентов с ФП и субклиническим ТТ. В случае ФП на фоне манифестного ТТ частота развития тромбоэмболий составила 10–15% [45, 65]. Вероятнее всего, можно предположить увеличение риска развития тромбоэмболии у пациентов с ФП

и субклиническим ТТ, экстраполируя результаты предыдущих работ у пациентов с ФП и манифестным ТТ, что, безусловно, требует проведения новых исследований.

Кроме того, нет единого представления о влиянии субклинического ТТ на функцию ЛЖ сердца. Усиление систолической функции ЛЖ также было отражено в некоторых работах [8, 9, 14, 15, 35, 73, 80] и не было выявлено в исследованиях [19, 74, 56]. Тем не менее снижение толерантности к физической нагрузке и нарушение функции ЛЖ при нагрузке были выявлены в двух исследованиях [13, 56]

Во всех цитируемых работах сообщалось об увеличении массы миокарда с тенденцией к дальнейшему ремоделированию ЛЖ. В некоторых работах отмечено нарушение диастолической функции ЛЖ [14, 15, 21, 56]. В настоящее время достаточно сложно оценить прогностическую значимость такой экспериментальной “находки”, как увеличение массы миокарда ЛЖ, поскольку во всех исследованиях ее цифры не достигли критериев гипертрофии ЛЖ (для женщин более 110 г/м², для мужчин более 150 г/м²).

Результаты исследований, проведенных у пациентов с субклиническим ТТ и направленных на изучение выживаемости и смертности таких больных, в значительной мере отличаются друг от друга.

Увеличение смертности от инфарктов и инсультов у лиц с субклиническим ТТ старше 60 лет было продемонстрировано в 10-летнем популяционном исследовании, проведенном J. Parle et al. в 2001 г. [63]. В когорту было включен 1191 пациент в возрасте старше 60 лет с эндогенным субклиническим ТТ; определение уровня ТТГ проводилось ежегодно на протяжении 10 лет (1988–1998). У пациентов с субклиническим ТТ ($\leq 0,5$ мЕд/л; $n = 71$) смертность от всех причин оказалась выше в интервале от 2 до 5 лет наблюдения в сравнении с ожидаемой смертностью в контрольной группе. Через 10 лет наблюдения смертность от всех причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, сравнялась с общепопуляционной.

В исследовании C.T. Sawin et al. [72], напротив, было показано, что за 10-летний период наблюдения смертность от всех причин, и в том числе от сердечно-сосудистых, у пациентов с субклиническим ТТ не увеличилась. В когорту вошли 2007 человек старше 60 лет, не имеющих ФП в анамнезе. Тем не менее в данном исследовании приводятся данные об увеличении заболеваемости от сердечно-сосудистых причин, а именно о повышении в 3,1 раза относительного риска возникновения ФП в группе пациентов с подавленным ТТГ ($\leq 0,01$ мЕд/л). Риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в данной группе был заметно выше.

Прогностические факторы исходов тиреотоксического поражения сердца

Опираясь на имеющиеся данные литературы, можно выделить следующие варианты исходов ТТК после достижения стойкого эутиреоза.

1. Полный регресс клинических и инструментальных признаков ТТК.

2. Бессимптомная дисфункция миокарда, диагностируемая по данным ЭхоКГ.

3. Сохранение клинических и инструментальных признаков ТТК (нарушения ритма, гипертрофия миокарда, СН, дилатация полостей сердца).

Исходя из вышесказанного можно выделить две группы факторов, определяющих исход ТТК:

1) факторы, способствующие развитию “тиреотоксического сердца” (длительно недиагностированный ТТ, мужской пол);

2) факторы, способствующие прогрессированию уже развившейся кардиальной дисфункции (сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, возраст на момент манифестации ТТ старше 50 лет). Наиболее вероятно, что некоторые из таких предикторов предшествуют манифестации ТТ, другие же присоединяются в дальнейшем, способствуя более быстрому развитию и прогрессированию симптомов ТТК.

Так, по данным J. Hrnčiar [34], ТТК чаще развивается у мужчин, у лиц старшей возрастной группы на фоне узлового токсического зоба. Однако необходимо учитывать, что узловые формы заболеваний ЩЖ чаще как раз и встречаются у пожилых пациентов. В этом исследовании также было показано отсутствие взаимосвязи между застойной СН и тяжестью ТТ (уровнем ТГ).

Ретроспективное исследование, проведенное в 2004 г. L. Frost et al. [26], было направлено на изучение факторов риска возникновения ФП у пациентов с ТТ. В исследование было включено 40 628 пациентов с ТТ в возрасте от 20 до 89 лет за период с 1977-го по 1999 г. У 3362 пациентов (8,3%) развилась ФП по прошествии 30 дней от диагностики ТТ. Мужской пол (ОШ – 1,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–1,9), возраст (ОШ – 1,7; 95% ДИ 1,7–1,8), ишемическая болезнь сердца (ОШ – 1,8; 95% ДИ, 1,6–2,0), застойная СН (ОШ – 3,9; 95% ДИ, 3,5–4,4) и патология клапанного аппарата сердца (ОШ – 2,6; 95% ДИ, 3,5–4,4) явились наиболее значимыми факторами риска возникновения ФП в этом исследовании.

Наиболее важен вопрос об отдаленном прогнозе поражения миокарда при ТТ. Популяционное исследование [25] отдаленных исходов ТТ было проведено в Великобритании и Уэльсе с 1950-го по 1989 г. В качестве “конечных точек” учитывались смертность и сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения) у пациентов с ТТ, получавших терапию радиоактивным ¹³¹I. Период наблюдения составил 105 человек-лет, количество пациентов с ТТ – 7209. Число умерших пациентов с ТТ достоверно превысило ожидаемую смертность, рассчитанную с учетом стандартизованного коэффициента смертности (СКС) для общей популяции. Среди причин смертности веду-

шее место заняли сердечно-сосудистые (СКС — 1,2; 95% ДИ 1,2–1,3; $p < 0,001$) и цереброваскулярные катастрофы (СКС — 1,4; 95% ДИ 1,2–1,5; $p < 0,001$).

Аналогичные данные были получены и другими исследователями [32, 84]. Было показано, что развитие ТТ у лиц старше 50 лет значительно ухудшает прогноз таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, церебральный и коронарный атеросклероз.

Современные подходы к лечению поражения миокарда при ТТ

Основным условием лечения клинических проявлений ТТ является купирование синдрома ТТ и достижение стойкого эутиреоза. В настоящее время, вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов поражения миокарда, большинство пациентов с ТТ получает β -адреноблокаторы. Необходимо отменить приоритетную роль назначения селективных β -адреноблокаторов у пациентов с ТТ и предусмотреть безопасность их применения при сопутствующих эндокринопатиях (СД 1-го и 2-го типов), нарушении периферического кровообращения, дислипидемиях, а также у курильщиков.

Применение сердечных гликозидов у больных ТТ, даже при выраженной СН, является достаточно серьезной ошибкой. Известно, что сердечные гликозиды обладают кардиотоническим действием, вызывают удлинение диастолы, замедление проводимости, в частности, атриовентрикулярной, что усугубляет нарушения ритма и проводимости сердца при ТТ.

Следует отметить, что имеется несколько работ, оценивающих эффективность проведения медикаментозной и электрической кардиоверсий у пациентов с ТТ и ФП. По данным T. Shimizu et al., среди 129 пациентов, у которых проводилась кардиоверсия, синусовый ритм восстановился в 89,9% (118/129). Средний возраст пациентов составил $48,2 \pm 11,8$ года (19–73 года) — 70 мужчин и 48 женщин с длительностью ФП $35,0 \pm 29,0$ мес. При этом у 29 из них восстановление ритма произошло на фоне медикаментозной кардиоверсии (дигопирамид), у 86 — с применением электрической кардиоверсии, которая проводилась спустя 3–4 мес после достижения стойкого эутиреоза. Все пациенты до проведения кардиоверсии получали варфарин и в случае восстановления синусового ритма в течение 3 мес — антиаритмическую терапию (дигопирамид). По прошествии 10 и 14 лет синусовый ритм сохранялся у 56,7% мужчин и 47,6% женщин соответственно, средняя продолжительность наблюдения составила 39 мес, максимальный период наблюдения — 21 год [75].

Результаты данного исследования отличаются от предыдущего [28], где доля рецидивов ФП уже в течение

первого года наблюдения составила 40–80%, и демонстрируют эффективность электрической кардиоверсии у пациентов с длительно существующей ФП [75]. Тем не менее при решении вопроса о проведении кардиоверсии (фармакологической, электрической) необходимо учитывать обратную связь между вероятностью восстановления синусового ритма и длительностью ФП любой этиологии.

Список литературы

1. Акимова Ю.К., Казакова Г.Н. // Кардиология. 1985. № 7. С. 121–122.
2. Гольбер Л.М., Кандрор В.И. Тиреотоксическое сердце. М., 1972.
3. Горобец В.Ф., Коробченко З.А., Матвиенко Е.Г., Бирюков А. П. // Тер. архив. 1986. № 10. С. 100–104.
4. Левина Л.Н. Сердце при эндокринных заболеваниях. Л., 1989.
5. Фатенков В.Н., Семенов В.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных тиреотоксикозом в ближайшие и отдаленные сроки после терапевтического и хирургического лечения. Куйбышев, 1974.
6. Adelman G., Jahrbucher. // Philosoph. Med. Ges. Wurzburg. 1928. V. 1. P. 104–106.
7. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. The spectrum of thyroid disease in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. V. 84. P. 561–566.
8. Banovac K., Papic M., Bilsker M.S. et al. Evidence of hyperthyroidism in apparently euthyroid patients treated with levo-thyroxine // Arch. Intern. Med. 1989. V. 149. P. 809–812.
9. Bauerlein E.J., Chakko C.S., Kessler K.M. Reversible dilated cardiomyopathy due to thyrotoxicosis // Am. J. Cardiol. 1992. V. 70. P. 132–138.
10. Bell G.M., Sawers J.S., Forfar J.C. et al. The effect of minor increments in plasma thyroxine on heart rate and urinary sodium excretion // Clin. Endocrinol. 1983. V. 18. P. 511–516.
11. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // Circulation. 1988. V. 98. P. 946–952.
12. Biondi B., Fazio S., Carella C. et al. Cardiac effect of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. V. 77. P. 33–38.
13. Biondi B., Fazio S., Cuocolo A. et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. V. 81. P. 4224–4228.
14. Biondi B., Fazio S., Palmieri E. A. et al. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function // Cardiologia. 1999. V. 44. P. 443–449.
15. Biondi B., Palmieri E.A., Fazio S. et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 85. P. 4701–4705.
16. Boutin J.M., Matte R., D'Amour P. et al. Characteristics of patients with normal T3 and T4 and a low TSH response to TRH // Clin. Endocrinol. 1986. V. 25. P. 579–588.

17. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000. V. 160. P. 526–534.
18. Cavallo A., Joseph C.J., Casta A. Cardiac complications in juvenile hyperthyroidism // Amer. J. Dis. Child. 1984. V. 138. P. 479–482.
19. Ching G.W., Franklyn J.A., Stallard T.J. et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis // Heart. 1996. V. 75. P. 363–368.
20. Dillmann W.H. The Thyroid. 6-th Ed. / Eds L.E. Braverman, R.D. Utiger. Philadelphia, 1991.
21. Fazio S., Biondi B., Carella C. et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levo-thyroxine: beneficial effect of beta-blockade // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. V. 80. P. 2222–2226.
22. Fatourech V., Edwards W. D. Graves' disease and low-output cardiac dysfunction: implications for autoimmune disease in endomyocardial biopsy tissue from eleven patients // The Lancet. 2000. V. 10 (7). P. 601–601.
23. Forfar J.C., Miller H. ., Toft A.D. Occult thyrotoxicosis: a reversible cause of "idiopathic" atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. 1979. V. 44. P. 9–15.
24. Forfar J.C., Muir A.L., Sawers S.A. et al. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 1982. V. 307. P. 1165–1175.
25. Franklyn J., Maisonneuve P., Sheppard M. et al. Mortality after treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine // N. Engl. J. Med. 1998. V. 338. P. 712–718.
26. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk factors of atrial fibrillation or flutter: a population-based study // Arch. Intern. Med. 2004. V. 164. P. 1675–1678.
27. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A. et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) // Am. J. Cardiol. 1994. V. 74. P. 236–241.
28. Gilligan D. M., Ellenbogen K. A., Epstein A. E. The management of atrial fibrillation // Am. J. Med. 1996. V. 101. P. 413–421.
29. Graves R.A. // London. Med. A Surg. J. (Renshaw's). 1835. V. 7. P. 516–522.
30. Grund F.M., Niewoehner C.B. Hyperthyroxinemia in patients receiving thyroid replacement therapy // Arch. Intern. Med. 1989. V. 149. P. 921–924.
31. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. 1998. V. 339. P. 659–666.
32. Hall P., Lundell G., Holm L.E. Mortality in patient treated with hyperthyroidism with iodine-131 // Acta Endocrinol. 1993. V. 128. P. 230–234.
33. Hollowell J.G., Staehling N.W., Hannon W.H. et al. Serum thyrotropin, thyroxine, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 488–499.
34. Hrnčiar J. Cor thyreotoxicum. Part I – new findings about its etiopathogenesis and diagnosis. Overview of the problem based on 35 years' experience // Vntr. Lek. 2002. V. 48(1). P. 38–43.
35. Jennings P.E., O'Malley B.P., Griffin K.E. et al. Relevance of increased serum thyroxine concentrations associated with normal serum triiodothyronine values in hypothyroid patients receiving thyroxine: a case for "tissue thyrotoxicosis" // Br. Med. J. 1984. V. 289. P. 1645–1647.
36. Kahaly G., Mohr-Kahaly S., Hellermann J. Heart and Thyroid. Wien, 1994.
37. Kahaly G. Graves' disease and mitral valve prolapse // JAMA. 1987. V. 257. P. 22–28.
38. Kiss E., Jakab G., Kranias E. G. et al. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation // Circ. Res. 1994. V. 75. P. 245–251.
39. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and cardiovascular system // N. Engl. J. Med. 2001. V. 344. P. 501–509.
40. Klein I., Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman L. E., Utiger R. D., eds. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
41. Klein I., Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1998. V. 27. P. 51–62.
42. Klien I. Thyroid hormone and the cardiovascular system // A.M.J. Med. 1990. V. 88. P. 631–637.
43. Krahn A.D., Klein G.J., Kerr C.R. et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? // Arch. Intern. Med. 1996. V. 156. P. 2221–2230.
44. Kraus R. // Wien. Klin. Wschr. 1889. V. 12. P. 416–423.
45. Laderonson P.W. Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new [Editorial] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. V. 77. P. 332–333.
46. Laurberg P., Nohr S.B., Pedersen K. M. et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency // Thyroid. 2000. V. 11. P. 951–963.
47. Lauberg P., Pederson K.M., Vestergaard H. et al. High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative survey of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland // J. Intern. Med. 1991. V. 229. P. 415–423.
48. Levey G.S., Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism // Am. J. Med. 1990. V. 88. P. 642–646.
49. Liggett S.B., Shah S.D., Cryer P.E. Increased fat and skeletal muscle b-adrenergic receptors but unaltered metabolic and hemodynamic sensitivity to epinephrine in vivo in experimental human thyrotoxicosis // J. Clin. Invest. 1989. V. 83. P. 803–809.
50. Lombardi G., Biondi B., Fazio S. et al. Heart and Thyroid. Wien, 1994.
51. Lutton S., Ratliff N., Yuong J. Cardiomyopathy and myocardial failure. 2001.
52. Marks A.D., Channick B.J., Adlin E. V. et al. Chronic thyroiditis and mitral valve prolapse // Ann. Intern. Med. 1985. V. 102. P. 479–483.
53. Marqusee E., Haden S. T., Utiger R.D. Subclinical thyrotoxicosis // Endocrinol. and Metab. Clin. of N. Am. 1998. V. 27. P. 37–49.
54. Marti V., Ballester M., Rigla M. Myocardial damage does not occurred in untreated hyperthyroidism unless associated with congestive heart failure // Am. Heart J. 1997. V. 134. P. 1134–1137.
55. Martin W.H., Spina R.J., Korte E. Effect of hyperthyroidism of short duration on cardiac sensitivity to b-adrenergic stimulation // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. V. 19. P. 1185–1194.

56. Mercurio G., Panzuto M.G., Bina A. et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levo-thyroxine: effect of individual dose tailoring // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 85. P. 159–164.
57. Mintz G., Pizzarello R., Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. V. 73. P. 146–150.
58. Moebius P.J. Die Basedowische Krankheit. Ed. H. Holder. Wien, 1906.
59. Nakazawa H.K., Sakurai K., Hamada N. et al. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state // Am. J. Med. 1982. V. 72. P. 903–909.
60. Nordyke R.A., Gilbert F. Jr., Harada A. Graves' disease: influence of age on clinical findings // Arch. Intern. Med. 1988. V. 148. P. 626–631.
61. Osman F., Daykin J., Sheppard M., Franklyn J. et al. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis: The explanation for excess of vascular mortality // J. Endocrinol. 2000. V. 164. P. 321–326.
62. Osman F., Gammage M., Franklyn J. Hyperthyroidism and Cardiovascular Morbidity and Mortality // Thyroid. 2002. V. 12. P. 483–487.
63. Parle J., Maisonneuve P., Sheppard M., Boyle P., Franklyn J. A single low thyrotropin (TSH) concentration predicts increased all-cause and cardiovascular mortality in older persons in the community: a 10 year cohort study // Lancet. 2001. V. 358. P. 861–870.
64. Petersen P., Hansen J. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation // Stroke. 1988. V. 19. P. 15–21.
65. Polikar R., Burger A. G., Scherrer U. et al. The thyroid and the heart // Circulation. 1993. V. 87. P. 1435–1441.
66. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies // Circulation. 1996. V. 93. P. 841–842.
67. Roffi M., Cattaneo F., Topol E.J. Thyrotoxicosis and the cardiovascular system: Subtle but serious effects. // Cleveland Clin. J. of Med. 2003. V. 70. P. 57–63.
68. Sachs R.N., Valensi P. Reversible cardiomyopathy due to thyrotoxicosis // Am. J. Cardiol. 1993. V. 71. P. 501–508.
69. Samuels M.H. Subclinical thyroid disease in the elderly // Thyroid. 1998. V. 8. P. 803–813.
70. Sandler G., Wilson G.M. The nature and prognosis of heart disease in thyrotoxicosis: a review of 150 patients treated with ¹³¹I // QJM. 1959. V. 28. P. 347–352.
71. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M. et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study // Arch. Intern. Med. 1985. V. 145. P. 1386–1388.
72. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // N. Engl. J. Med. 1994. V. 331. P. 1249–1254.
73. Sgarbi J.A., Villaca F., Scandiuzzi S. et al. Improvement of cardiac effects of endogenous subclinical hyperthyroidism with methimazole treatment [Abstract]. 12th International Thyroid Congress. Kyoto. – 2000 // Endocr. J. 2000. V. 47(Suppl). P. 179–182.
74. Shapiro L.E., Sievert R., Ong L. et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. V. 82. P. 2592–2595.
75. Shimizu T., Koide S., Yoshimura Noh J. et al. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation // Thyroid. 2002. V. 12. P. 811–823.
76. Sun Z.Q., Ojamaa K., Coetzee W.A. et al. Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2000. V. 278. P. 302–307.
77. Sun Z.Q., Ojamaa K., Nakamura T.Y. et al. Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal cardiac myocytes // J. Mol. Cell. Cardiol. 2001. V. 33. P. 811–815.
78. Tenerz A., Forberg R., Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? // J. Intern. Med. 1990. V. 228. P. 229–233.
79. Tunbridge W., Evered D., Hall R. The spectrum of thyroid disease in the community: the Wickham survey // Clin. Endocr. 1977. V. 7. P. 481–489.
80. Tseng K.H., Walfish P.G., Persaud J.A. et al. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. V. 69. P. 633–638.
81. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community // Thyroid. 1996. V. 6. P. 155–160.
82. Wang C., Crapo L.M. The epidemiology of thyroid diseases and implications for screening // Endocrinol. and Metab. Clin. of N. Am. 1977. V. 26. P. 189–218.
83. Weetman A.P. Grave's Disease // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 1236–1248.
84. Woeber K.A. Thyrotoxicosis and the heart // N. Engl. J. Med. 1992. V. 327. P. 94–97.
85. Wolf P.A., Benjamin E.J., Belanger A.J. et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study // Am. Heart J. 1996. V. 131. P. 790–795.