47. *Kramer J. B., Wells S. A.* // *Advanc. Surg.* — 1989. — Vol. 22. — P. 195-224.
48. *Langstader W., Køltringer P., Wolf G.* et al. // *Europ. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 29A. — P. 1547-1553.
49. *Larsen B., Thompson C., Kwan A.* et al. // *Tiss. Antigens.* — 1986. — Vol. 28. — P. 298-303.
50. *Lees W. R., Vahl S. P., Watson L. R.* et al. // *Brit. J. Surg.* — 1978. — Vol. 65. — P. 681-684.
51. *Lennquist S., Persliden J., Smeds S.* // *Wld J. Surg.* — 1986. — Vol. 10. — P. 711-717.
52. *Levi F., Franceschi S., La Vecchia C.* et al. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 27. — P. 85-88.
53. *Maxon H. R.* // *Med. Clin. N. Amer.* — 1985. — Vol. 69. — P. 1049-1060.
54. *McHenry C., Smith M., Lavrence A. M.* et al. // *Amer. Surg.* — 1988. — Vol. 54. — P. 444-447a.
55. *McKenney J. F.* // *Postgrad. Med.* — 1975. — Vol. 57. — P. 103-110.
56. *Mehta M. P., Goetowski P. G., Kinsella T. J.* // *Int. J. radiat. Oncol.* — 1989. — Vol. 16. — P. 1471-1475.
57. *Morburg F.* // *Cancer Res.* — 1987. — Vol. 47. — P. 2883-2891.
58. *Pacini F., Fugazzola L., Lippi F.* et al. // *J. clin. Endocr.* — 1992. — Vol. 74. — P. 1401-1404.
59. *Panza N., Del Vecchio L., Maio M.* et al. // *Tiss. Antigens.* — 1982. — Vol. 20. — P. 155-160.
60. *Parker L. N., Belsky J. L., Yamamoto T.* et al. // *Ann. intern. Med.* — 1974. — Vol. 80. — P. 600-604.
61. *Perkel V. S., Gail M., Lubin J.* et al. // *J. clin. Endocr.* — 1988. — Vol. 66. — P. 1316-1322.
62. *Pottern L. M., Kaplan M. M., Larsen P. R.* et al. // *J. clin. Epidemiol.* — 1990. — Vol. 43. — P. 449-460.
63. *Preston-Martin S., Bernstein L., Pike M.* et al. // *Brit. J. Cancer.* — 1987. — Vol. 55. — P. 191-195.
64. *Ridgway E. C.* // *J. clin. Endocr.* — 1992. — Vol. 74. — P. 231-235.
65. *Rolon P. A.* // *Ann. Path.* — 1986. — Vol. 6. — P. 170-175.
66. *Ron E., Kleinerman R., Boice J.* et al. // *J. nat. Cancer Inst.* — 1987. — Vol. 79. — P. 1-12.
67. *Rosen I. B., Walfish P. G.* // *Arch. Surg.* — 1986. — Vol. 121. — P. 1287-1290.
68. *Ruf I., Heary M., De Micco C.* et al. // *Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies.* — New York, 1987. — P. 21-30.
69. *Schlumberger M.* // *J. nucl. Med.* — 1992. — Vol. 33. — P. 172.
70. *Schottenfeld D., Gershman S.* // *Cancer (Philad.).* — 1978. — Vol. 28. — P. 66-68.
71. *Shore R. E.* // *Radiat. Res.* — 1992. — Vol. 131. — P. 98-111.
72. *Simonin R., Barnoin M., Heim M.* // *Rev. franc. Endocr. clin.* — 1987. — Vol. 28. — P. 177-182.
73. *Sisson J. C., Bartold S. P., Bartold S. L.* // *Seminars nucl. Med.* — 1978. — Vol. 8. — P. 59-72.
74. *Sisson J. C.* // *Endocr. Metab. Clin. N. Amer.* — 1989. — Vol. 18. — P. 359-387.
75. *Sridama V., Hara Y., Fauchet R.* et al. // *Cancer (Philad.).* — 1985. — Vol. 56. — P. 1086-1089.
76. *Thyresson H. N., Doyle J. A.* // *Tiss. Antigens.* — 1982. — Vol. 20. — P. 155-160.
77. *Vierbuchen V., Schroder S., Uhlenbruck G.* et al. // *Lab. Invest.* — 1989. — Vol. 60. — P. 726-732.
78. *Yamamoto I., Maeda T., Izumi K.* et al. // *Cancer (Philad.).* — 1990. — Vol. 65. — P. 1173-1179.
79. *Yoshida A., Noguchi S., Fukuda K.* et al. // *Jap. J. Cancer.* — 1987. — Vol. 78. — P. 991-994.
80. *Zohar Y., Stravns M., Laurian N.* et al. // *Laryngoscope.* — 1986. — Vol. 96. — P. 555-559.

Поступила 23.08.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-008.61-06:616.11/14-07

Ф. Ф. Бурумкулова, Г. А. Котова, Г. А. Герасимов

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Поражение сердечно-сосудистой системы — частое и серьезное осложнение диффузного токсического зоба (ДТЗ), нередко выступающее в клинической картине на первый план и определяющее течение и исход заболевания. Для обозначения этого поражения R. Klaus в 1899 г. ввел термин “тиреотоксическое сердце”, и в настоящее время под ним понимается симптомокомплекс нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, вызванных токсическим действием избытка тиреоидных гормонов (ТГ) и характеризующихся развитием гиперфункции, гипертрофии, дистрофии, кардиосклероза и сердечной недостаточности (СН).

Патогенез

В основе гиперфункции сердца при ДТЗ лежит повышение сократимости миокарда, что, с одной стороны, может быть обусловлено возрастанием активности симпатической нервной системы, а, с другой — непосредственным действием ТГ на миокард [36, 53, 69].

Сходство между кардиоваскулярными проявлениями ДТЗ и влиянием на сердце катехоламинов (например, при феохромоцитоме), а также терапевтическая эффективность блокаторов β-адренергических рецепторов привели к созданию концепции, что тиреотоксическое состояние отчасти опосредуется действием эндогенных катехоламинов [65]. Исследования содержания адреналина и норадреналина в крови, а также экскреции катехоламинов с мочой у больных ДТЗ показали нормальный или пониженный их уровень [23].

L. Williams и соавт. [70] обнаружили, что при введении ТГ в мембранных клеток сердечной мышцы морских свинок повышается число β-адренорецепторов, однако авторы не связали полученный эффект с прямым действием ТГ на синтез β-адренорецепторов, так как увеличение их количества могло быть вызвано снижением концентрации циркулирующих в крови катехоламинов (по принципу “обратной связи”). P. Insel и соавт. [42] сообщили, что ТГ могли бы регулировать

плотность β-адренорецепторов, изменяя скорость их образования, разрушения или обе эти реакции. Исследования последних лет показали наличие в сердечной ткани β₁- и β₂-подтипов β-адренорецепторов [24]. У большинства изученных видов животных, а также у человека в сердце преобладают (60-80%) β₁-адренорецепторы. Кроме того, отмечается приблизительно 2-кратное увеличение числа β-адренорецепторов в синусно-предсердном узле по сравнению с окружающими миоцитами. Соотношение β₁- и β₂-адренорецепторов в синусно-предсердном узле такое же, как и в других миоцитах: 70-80% β₁ и 20-30% β₂. Обратное соотношение наблюдается в пемышечных клетках сосудов. Одним из потенциальных объяснений повышенной β-адренергической активности сердечной ткани, по мнению E. Ridgway [61], является непосредственное дифференцированное действие ТГ на гены β-адренорецепторов. В миоцитах крыс под воздействием ТГ отмечается 3-4-кратная индукция матричной РНК (мРНК) β₁-адренорецепторов, тогда как значительного увеличения мРНК не происходит [28]. У морских свинок с гипертиреозом выявляется повышенная чувствительность к β-адренергической стимуляции, что сопровождается увеличением плотности стимулирующего белка G в миокардиальных мембранах [60, 70]. И, наконец, M. Dratman [38] высказал предположение, что, поскольку и катехоламины и ТГ являются аналогами тирозина, они могли бы подвергаться действию одних и тех же ферментов. Согласно этой гипотезе, аналоги норадреналина и адреналина, образовавшиеся из ТГ, могут функционировать как псевдокатехоламины, взаимодействуя с β-адренорецепторами.

В настоящее время накоплено большое количество данных о прямом влиянии ТГ на протекающие в миокарде процессы. Большинство эффектов ТГ осуществляется через связывание трийодтиронина (Т₃) со специфическими ядерными рецепторами, которые, как недавно стало известно, относятся к C-erbA (клеточный гомолог ретровируса, вызывающий

эритробластоз у цыплят] [59]. Потенциальными мишенями в сердце для действия ТГ являются различные типы клеток, составляющих сердечную ткань. Они представлены кардиомиоцитами, фибробластами, гладкомышечными и эндотелиальными клетками. Кардиомиоциты содержат около 70-80% всех сердечных белков, и, хотя чувствительность сердечных немышечных клеток к прямому действию ТГ не до конца исследована, известно, что гипертрофия сердца при ДТЗ является результатом увеличения размера и содержания белка в кардиомиоцитах [37]. Сократимость миокарда определяется взаимодействием актина и миозина при участии вугрикеточного Ca^{2+} . Вызванное прямым действием ТГ изменение доминирования изоформ миозина представляет собой один из первых примеров перестройки специфического белка, результатом чего является изменение сократимости. Холодзим миозина имеет молекулярную массу 500 000 дальтон и состоит из двух тяжелых цепей (МНС) и четырех легких, две из которых идентичны. В сердце крысы имеются три изоформы миозина — V_1 , V_2 , V_3 . Миозин V_1 , преобладающий в сердце здоровой крысы, содержит 2 МНС- α , тогда как миозин V_3 содержит 2 МНС- β . Миозиновая АТФазная активность миозина V_1 значительно выше, чем миозина V_3 . В сердце крысы с гипотиреозом преобладает миозин V_3 , и, соответственно, миозин с низкой АТФазной активностью участвует в процессе сокращения. Напротив, в здоровом или "тиреотоксическом" сердце крысы преобладает миозин V_1 с высокой АТФазной активностью. Изменение доминирования изоэнзима миозина в сердце регулируется вызванными Т₃ изменениями экспрессии генов, кодирующих МНС- α и МНС- β . Оно выявлено пока только у животных и не отмечено в той же степени у человека [34].

ТГ оказывают также воздействие на белки, вовлеченные в ионный поток в сердце. Известно, что тиреотоксикоз сопровождается ускоренной диастолической релаксацией [37, 56]. Удаление Ca^{2+} из цитозоля во время диастолы и секвестрация его в мембранные структуры саркоплазматического ретикула (СР) осуществляются при помощи Ca^{2+} -АТФазы, фермента "кальциевой помпы", который локализуется в мембранах СР. Усиление активности Ca^{2+} -АТФазы может происходить вследствие изменения количества Ca^{2+} -каналов, а также изменения кинетического поведения и ферментативной активности Ca^{2+} -АТФазы [34]. Активность Ca^{2+} -АТФазы ингибируется малым регуляторным белком фосфолампаном. Недавно было продемонстрировано, что ТГ усиливают транскрипцию гена Ca^{2+} -АТФазы, и, соответственно, повышают уровень мРНК Ca^{2+} -АТФазы и понижают уровень мРНК, кодирующей фосфолампан [67].

Прямое инотропное действие ТГ было подтверждено эхокардиографическими исследованиями Т. Feldman и соавт. [39], которые нашли корреляцию между сывороточным уровнем ТГ и показателями сократимости левого желудочка сердца (ЛЖ). Наблюдавшиеся изменения фракции выброса (ФВ) ЛЖ не были связаны с изменениями нагрузочного состояния ЛЖ [нормальный конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ]. G. Mintz и соавт. [56], используя двумерную эхокардиографию и доплерэхокардиографию, исследовали диастолическую функцию ЛЖ при ДТЗ до и после лечения пропранололом (2 нед по 160 мг в день) и нашли, что, хотя пропранолол и снизил значительно частоту сердечных сокращений (ЧСС), он не замедлил время изоволюметрического расслабления, что может быть связано с усилением активности Ca^{2+} -АТФазы СР.

Гипердинамическое циркуляторное состояние при ДТЗ характеризуется увеличением минутного объема (МО) крови, ударного объема (УО), ускорением кровотока, уменьшением общего сосудистого сопротивления (ОСС), артериовенозной разности по кислороду, повышением систолического и понижением диастолического артериального давления (АД). Усиленный кровоток распределен неравномерно среди тканей. Значительно повышен кровоток в коже, скелетной мускулатуре, коронарных артериях, тогда как мозговой, почечный и печеночный кровотоки практически не изменяются [71]. МО зависит от ЧСС и объема крови, выбрасываемого при каждом сокращении ЛЖ, т.е. от УО. Последний зависит от трех факторов, а именно: от преднагрузки, постнагрузки и сократимости. Преднагрузка представляет собой нагрузку на сердце, создаваемую объемом крови, поступающим в ЛЖ в конце диастолы, который должен изгнаться из него во время каждой систолы. Ее можно рассматривать как силу растяжения, которой подвергается ЛЖ при заполнении поступающим в него объемом крови. Преднагрузка — это нагрузка объемом. Постнагрузка представляет собой нагрузку на сердце, обусловлен-

ную сопротивлением, создаваемым кровотоку в артериальной системе, т.е. периферическим сопротивлением — нагрузка давлением. Сократимость представляет собой способность миокарда генерировать силу, необходимую для преодоления как пред-, так и постнагрузки [17]. Изменения нагрузочного действия на сердце при ДТЗ включают повышение преднагрузки, связанное с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК), и уменьшение постнагрузки вследствие понижения ОСС [47, 71].

Гиреотоксикоз сопровождается увеличением ОЦК, которое коррелирует с интенсивностью базального метаболизма и регрессирует при адекватной тиреостатической терапии. По данным I. Klein и соавт. [51], тиреотоксикоз у животных сопровождается увеличением ОЦК, объема плазмы и эритроцитной массы на 25%. Одной из причин увеличения ОЦК при ДТЗ является изменение сывороточного уровня эритропоэтина в соответствии с изменением сывороточного уровня тироксина (T_4), что может привести к увеличению массы эритроцитов. Известно, что главный стимул эритропоэза — потребность в кислороде периферических тканей. Почечная гипоксия при ДТЗ вследствие усиленного метаболизма стимулирует секрецию эритропоэтина, а эритропоэтин в свою очередь стимулирует эритропоэз. Имеется также предположение, что ТГ стимулируют рост эритроцитной массы прямым, осуществляемым через ядерное рецепторное взаимодействие, способом [27].

Наиболее ранними кардиоваскулярными изменениями в ответ на повышение уровня ТГ являются понижение периферического сосудистого сопротивления и усиление констрикции венозных сосудов. В результате этих изменений повышается обратный ток крови в правое предсердие, понижается диастолическое давление и рефлекторно изменяется сердечный выброс. По данным К. Ojamaa и соавт. [58], ДТЗ сопровождается 50% снижением ОСС. Молекулярная основа этих изменений не до конца ясна. Вазоактивные факторы (например, катехоламины, простагландины, эндотелины) являются важными регуляторами сократимости гладких мышц сосудов, которые в свою очередь определяют системное сосудистое сопротивление. Теоретически Т₃ может действовать непосредственно на гладкомышечные клетки или осуществлять свое действие через эндотелиальные клетки, высвобождая вазоактивную субстанцию. Сокращение гладкой мускулатуры артерий и артериол сосудистого русла зависит от ионов Ca^{2+} , поступающих в клетки через каналы, подобные кальциевым каналам клеток миокарда. Механизм сокращения сходен с таковым в миокарде, но в гладкомышечных клетках Ca^{2+} связывается с молекулярным комплексом, называемым кальмодулином, активирующим фермент, фосфорилирующий легкие цепи миозина, которые в свою очередь активируют образование перекрестных связей в актиномиозиновом комплексе, что и провоцирует сокращение [17]. По мнению I. Klein и соавт. [49], ТГ могли бы мобилизовать Ca^{2+} из СР и экстрацеллюлярных запасов или изменять фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина.

Таким образом, ТГ, действуя на гладкомышечные клетки артериол, могут прямо регулировать ОСС, что в свою очередь вызывает изменения диастолического давления и сердечного выброса. Это предположение поддерживается исследованиями E. Theilen и W. Wilson [68], которые наблюдали значительное уменьшение МО у больных ДТЗ после инфузии фенилэфрина; подобное изменение не отмечалось у здоровых, что подтверждает роль периферической дилатации сосудов в увеличении сердечного выброса. С другой стороны, дилатация может быть связана с продукцией избыточного количества тепла и относительной гипоксией тканей, вызванной усилением тканевого метаболизма [35].

Наличие гиперфункции сердца при ДТЗ подтверждается при исследовании фазовой структуры сердечного цикла, при котором определяется фазовый синдром гипердинамики. Этот синдром характеризуется уменьшением периода напряжения, главным образом за счет фазы изометрического сокращения, периода изгнания и механической систолы. При эхокардиографическом исследовании в это время выявляется гиперкинетическая стадия "тиреотоксического сердца": увеличение амплитуды сокращения задней стенки ЛЖ (АСЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (АМЖП), увеличение ФВ, систоло-диастолического укорочения (ΔS), скорости циркулярного сокращения волокон миокарда (V_{CF}) [1, 15].

Вопрос о наличии гипертрофии ЛЖ при ДТЗ длительное время остается дискуссионным. Однако в настоящее время доказано, что гиперфункция сердца при ДТЗ неизбежно приводит к его гипертрофии с 30-50% увеличением массы [34, 47, 64]. Для развития гипертрофии необходимы энергетические ресурсы и пластический материал, т.е. усиленный синтез

белка. Необходимость пластического материала для образования гипертрофии желудочков сердца подтверждается работами Н. М. Вайсмана [цит. по 13] во время 1942-1943 гг., обнаружившего большой процент летальности от гипертонической болезни (ГБ) вследствие СН при отсутствии или слабо выраженном коронарном атеросклерозе. При патологоанатомическом исследовании отмечалась недостаточно развитая гипертрофия сердца. Автор пришел к выводу, что существенную роль в возникновении СН у больных ГБ играла перенесенная дистрофия, препятствующая развитию в достаточной степени гипертрофии сердца.

Гипертрофия ЛЖ при ДТЗ может быть связана либо с повышенным синтезом белка под действием избытка ТГ, либо с усиленной рабочей нагрузкой на сердце [47, 50, 56, 60]. Для оценки вклада каждой из вышеупомянутых причин развития гипертрофии ЛЖ I. Klein и С. Hong [46] использовали модель с двумя крысиными сердцами — одно *in situ* и второе, трансплантированное в брюшную аорту ниже почек. Оба сердца были подвергнуты стимуляции ТГ, но только в сердце *in situ* было отмечено значительное увеличение общей массы и содержания миозина. Авторы высказали предположение, что гипертрофия сердца при ДТЗ связана с усилением рабочей нагрузки на сердце. Эта концепция была недавно оспорена J. Bedotto и соавт. [29], которые нашли, что у крыс с индуцированным тиреотоксикозом сердечная гипертрофия и повышенная сократимость ЛЖ не уменьшались при одновременном назначении пропранолола, каптоприла или гидралазина. Таким образом, авторы заключили, что причиной развития тиреотоксической гипертрофии миокарда ЛЖ является повышенный синтез белка вследствие прямого действия избытка ТГ.

Гипертрофия ЛЖ при ДТЗ выражена умеренно, сочетается с дилатацией полостей сердца, что подтверждается данными эхокардиографии: утолщение задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, увеличение КДО, массы миокарда ЛЖ. Сократительная функция ЛЖ в это время в пределах нормы (АСЗСЛЖ, АМЖП, ФВ, ΔS , $V_{ср}$ не отличаются от показателей у здоровых), т.е. имеется нормокинетическая стадия "тиреотоксического сердца" [1, 15]. Гипертрофия образима при соответствующей тиреостатической терапии [50].

G. Kotova и соавт. [52] при сцинтиграфии миокарда с хлоридом таллия-201 у больных ДТЗ продемонстрировали, что сцинтиграфическая картина распределения изотопа была в общем однородна и указывала на диффузный или мелкоочаговый характер снижения метаболической активности кардиомиоцитов, описываемый при дистрофиях миокарда.

При длительном тяжелом течении тиреотоксикоза синтез белка понижается, развиваются дистрофия миокарда, кардиосклероз, СН. С развитием и прогрессированием СН снижается скорость кровотока, уменьшаются МО и систолический объем крови, повышается периферическое сопротивление сосудистого русла [6, 35]. На смену фазовому синдрому гипердинамии приходит фазовый синдром гиподинамии, характеризующийся увеличением периода напряжения за счет фаз асинхронного и изометрического сокращения при укороченном периоде изгнания. При эхокардиографии отмечается снижение сократительной функции миокарда ЛЖ (гипокинетическая стадия "тиреотоксического сердца") [1, 15].

Клиника, данные осмотра и инструментальных исследований

Наиболее частой жалобой больных ДТЗ является жалоба на учащенное сердцебиение, причиной которого в подавляющем большинстве случаев является синусовая тахикардия. "Своеобразное выражение лица сразу бросается в глаза, и в этот момент мы как бы рефлекторно начинаем прощупывать щитовидную железу и после этого исследуем пульс больного", — отмечают М. Юлес и И. Холло [26]. Тахикардия была, по-видимому, первым симптомом тиреотоксикоза, отмеченным врачами; наряду с зобом и экзофтальмом она вошла впоследствии в известную "мерзбургскую триаду" признаков этого заболевания. Особенностью тахикардии является то, что она, во-первых, не изменяется при перемене положения тела больного и не исчезает во время сна, во-вторых, имеется слабая реакция на терапию сердечными гликозидами и, в-третьих, даже незначительная физическая нагрузка резко увеличивает частоту сердцебиений, причем восстановление исходного ритма происходит гораздо медленнее, чем у здоровых лиц [12, 26]. По данным разных авторов [15, 43], синусовая тахикардия встречается у 42-78% больных ДТЗ. Отсутствие у некоторых больных тахикардии объясняется наличием у них врожденной или приобретенной брадикардии (спортивной) или истощением функции синусового узла с развитием синдрома его слабости при тяжелом течении тиреотоксикоза.

Хотя в генезе развития синусовой тахикардии при ДТЗ важную роль играет повышенная активность симпатико-адреналовой системы, в последние годы все больше внимания уделяется прямому хронотропному действию избытка ТГ на проводящую систему сердца. В частности, при тиреотоксикозе вследствие нарушений энергетических процессов и изменения функции калий-натриевого насоса происходит ускорение спонтанной диастолической деполаризации в клетках синусового узла, что создает возможность более частой генерации импульсов в синусовом узле [6, 7].

На втором месте по частоте расстройств сердечного ритма при ДТЗ стоит мерцание предсердий (МП), которое выявляется в 9-22% случаев, тогда как его частота в общей взрослой популяции составляет 0,4% [8, 63, 71]. Частота МП увеличивается с возрастом, и у больных ДТЗ старше 60 лет достигает 25-57% [47, 71]. МП чаще встречается у мужчин с ДТЗ, а также при наличии Т₃-тиреотоксикоза [20]. Поскольку МП наблюдается в основном у пожилых больных токсическим зобом, установилось мнение, что сопутствующие тиреотоксикозу сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ГБ, пороки сердца, миокардиты) способствуют возникновению этого вида нарушения сердечного ритма. В этих случаях тиреотоксикоз является пусковым фактором [33, 48]. Однако при тиреотоксикозе есть все условия для возникновения мерцательной аритмии (МА) первичного генеза, что подтверждается появлением МП у молодых молодого возраста без сопутствующей патологии сердца, а также хорошо известным фактом, что у 60-90% больных ДТЗ с МП восстанавливается нормальный синусовый ритм после субтотальной резекции щитовидной железы (ШЖ) или адекватной тиреостатической терапии еще до начала применения антиаритмических препаратов [10, 57, 63]. В начале заболевания МП часто носит пароксизмальный характер и с развитием заболевания может перейти в постоянную форму [11]. Основными моментами, ведущими к сохранению МП после достижения стойкого эутиреоидного состояния, являются длительное сочетанное течение тиреотоксикоза и МП и тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность.

Патогенез МП при ДТЗ очень сложен и в настоящее время не до конца изучен. Предполагается, что определенную роль в развитии МА при тиреотоксикозе у больных без сопутствующей патологии миокарда могут играть как токсическое действие избытка ТГ, так и повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Большое значение имеет нарушение электролитного баланса, в частности, снижение содержания внутриклеточного калия в миокарде. Истощение нормотопной функции синусового узла вследствие уменьшения запасов субстрата автоматизма — ацетилхолина также ведет к развитию синдрома слабости синусового узла и переходу на патологический ритм [6, 7, 16, 55, 63].

Выделяют особую форму тиреотоксикоза, проявляющуюся тахисистолическими приступами МП на фоне нормального ритма или брадикардии, практически при отсутствии симптомов тиреотоксикоза. Основное диагностическое значение в этом случае имеет концентрация ТГ в крови во время пароксизма МП [22].

Помимо наиболее часто встречающихся вышеупомянутых расстройств сердечного ритма, при ДТЗ отмечаются трепетание предсердий (1,4%), экстрасистолия (5-7%) [15]. Желудочковые формы нарушения ритма возникают редко и, как правило, встречаются при сочетании ДТЗ с сердечно-сосудистыми заболеваниями; они сохраняются после достижения стойкого эутиреоза [54, 60]. Более высокая чувствительность предсердий к аритмогенному действию ТГ по сравнению с желудочками, по-видимому, может быть объяснена более высокой плотностью β -адренорецепторов в ткани предсердий или различной автономной иннервацией предсердий и желудочков [54, 60].

Для больных ДТЗ характерно повышение систолического АД при нормальном или пониженном диастолическом. Частота артериальной гипертензии возрастает у больных с тиреотоксикозом, вызванным токсическими аденомами, что, вероятно, объясняется более пожилым возрастом больных. Одной из причин развития систолической гипертензии при ДТЗ считают неспособность сосудистой системы приспособиться к значительному увеличению сердечного выброса и УО [51]. Кроме того, при тиреотоксикозе повышаются плазменная активность ренина и сывороточный уровень альдостерона, что может являться первичным почечным ответом на пониженное сосудистое сопротивление и уменьшенный эффективный внутриаартериальный объем [48]. При тяжелом течении тиреотоксикоза, а также при сопутствующей ГБ нередко выявляется как систолическая, так и диастолическая гипертензия.

Диагностика СН при тиреотоксикозе связана с определенными грудностями, так как такие классические симптомы СН, как тахикардия и одышка, возникают уже в самом начале заболевания и являются результатом токсического действия ТГ на синусовый узел и дыхательный центр [11]. Кроме того, тиреотоксикоз ведет к слабости проксимальных и дистальных скелетных мышц, к которым относятся и межреберные мышцы, участвующие в акте дыхания, что способствует появлению одышки в отсутствие СН [35].

Развитие СН при ДТЗ может быть результатом собственного тиреотоксикоза, латентного заболевания сердца, декомпенсировавшегося в дальнейшем под действием избытка ТГ. Сочетания тиреотоксикоза и ИБС, ГБ, пороков сердца, а также усиления кардиальных расстройств у больных с пролапсом митрального клапана (ПМК) и ДТЗ [4, 35]. Исследования показывают, что до 90% больных с СН имеют МА [8]. Частота СН увеличивается с возрастом, что, по-видимому, связано с наличием сопутствующих заболеваний сердца. Вопрос о том, может ли тиреотоксикоз сам по себе, без предшествующей патологии миокарда, вызвать СН, длительное время остается дискуссионным. А. Cavallo и соавт. [32] сообщили о четких проявлениях застойной СН у детей при тяжелом течении тиреотоксикоза, симптомы которой полностью исчезали после нормализации тиреоидной функции, что подтверждает возможность ослабления функции "сердечного насоса" в отсутствие болезни сердца. СН может быть единственным клиническим проявлением тиреотоксикоза у пожилых с так называемой "апатической" формой ДТЗ [12].

СН при тиреотоксикозе развивается преимущественно по правожелудочковому типу, так как правый желудочек менее мощный, чем левый, и, кроме того, испытывает и систолическую, и диастолическую перегрузку, в то время как ЛЖ испытывает перегрузку только в диастолу [11]. СН при ДТЗ часто сопровождается накоплением транссудата в плевральных полостях [1].

Инфаркт миокарда при ДТЗ встречается редко [2, 31]. Чаще наблюдаются некоронарогенные некрозы миокарда в результате несоответствия между повышенной потребностью в кислороде и неспособностью сердечно-сосудистой системы адекватно увеличивать коронарный кровоток [14]. Иногда инфаркт миокарда может вызываться латентно протекающим коронарным атеросклерозом, отягощенным токсическим действием ТГ, особенно у больных пожилого возраста [19, 36].

При клиническом осмотре выявляется, что сердце при тиреотоксикозе не только работает учащенно (120-140 в минуту), но и сила отдельных сокращений возрастает, что ощущается в виде приподнимающего сердечного толчка. Усиление сердечного толчка может быть также связано с похуданием больных и утончением грудной стенки. Границы сердца увеличиваются влево, позднее, при присоединении СН, границы увеличиваются в обе стороны. Тоны сердца громкие, I тон на верхушке нередко усилен. В ряде случаев отмечается акцент II тона на легочной артерии, обусловленный гипертензией в малом круге кровообращения. Над верхушкой сердца, в точке Боткина и на легочной артерии прослушивается систолический шум. Шум над верхушкой объясняют, предположительно, дисфункцией папиллярных мышц, которая появляется во время тиреотоксикоза и исчезает при достижении эутиреоза. Наличие систолического шума на легочной артерии связано с ускорением кровотока. При тиреотоксикозе характерным является большая разница между систолическим и диастолическим АД (большим "пульсовым давлением", или "амплитудой пульса"). Больные ощущают биение пульса в области шеи, головы, живота. Увеличение УО и МО сердца вместе с ускоренным оттоком крови в направлении периферии во время диастолы создает известное сходство гемодинамики при тиреотоксикозе с гемодинамикой при недостаточности клапанов аорты, т.е. у больных тиреотоксикозом тоже наблюдается *pulsus celer et altus* на сонной и плечевой артериях [1, 11, 26].

На ЭКГ, помимо синусовой тахикардии, часто встречаются высокие, заостренные зубцы Р и Т. При прогрессирующей болезни амплитуда зубцов Р и Т снижается, наблюдаются МП, экстрасистолия. При длительном течении тиреотоксикоза появляются признаки гипертрофии ЛЖ. Иногда можно видеть депрессию сегмента ST и отрицательный зубец Т. Изменения конечной части желудочкового комплекса могут наблюдаться как при отсутствии ангинозных болей, так и при наличии стенокардии: обычно они обратимы [8, 12].

Данные о рентгенологических изменениях при ДТЗ весьма неоднородны. Это, во-видимому, объясняется обследованием больных с разной длительностью и степенью тяжести тиреотоксикоза, отсутствием или наличием СН, сопутствующих заболеваний сердца. При легком течении тиреотокси-

коза рентгенограмма обычно нормальная. При тяжелом течении отмечаются увеличение обих желудочков и выбухание *conus pulmonalis*. Выбухание *conus pulmonalis* и увеличение правого желудочка обуславливают митральную конфигурацию сердца при тиреотоксикозе, но в отличие от митральной стеноза при этом не обнаруживается увеличения левого предсердия (ЛП) в косых положениях. Если сердце достигает больших размеров, то обнаруживается застойное увеличение корней легких [8, 26].

При эхокардиографических исследованиях у больных с ДТЗ часто выявляется ПМК. Частота его составляет 18-41%, тогда как в общей популяции — 6-20% случаев [3, 15, 35]. У больных с токсическим узловым зобом частота ПМК не превышает среднюю по популяции [45]. По-видимому, имеется этиопатогенетическая связь между ПМК и ДТЗ, которая в настоящее время остается не до конца ясной. С одной стороны, у больных ДТЗ, по данным Г. Kahaly и соавт. [44], отмечается усиленная продукция гликозаминогликанов в ретробульбарном пространстве, претибальной области и в сердечных клапанах. Увеличение секреции аккумуляции гликозаминогликанов в митральном клапане (МК) ведет к утолщению (> 5 мм) его створок. Такой МК носит название "максиматозного". С другой стороны, тиреогликоцическая дистрофия миокарда, захватывая папиллярные мышцы, может вызвать снижение их тонуса и чрезмерное натяжение, что приводит к пролабированию створок МК в полость ЛП в период систолы ЛЖ. Неравномерность поражения дистрофическим процессом папиллярных мышц вызывает изолированный пролапс передней или задней створок МК [15]. Утолщение и деформация створок МК при ДТЗ, по мнению W. Dillmann [35], повышают вероятность клинических проявлений и осложнений ПМК в виде присоединения гнойной инфекции, в связи с чем рекомендуется проводить во время стоматологических и хирургических процедур профилактическое лечение больных ДТЗ с ПМК антибиотиками. Выраженность пролабирования створок зависит от ЧСС, так что при тахикардии степень его обычно увеличивается [25]. Если при достижении стойкого длительного эутиреоза ПМК сохраняется, значит он носит первичный (врожденный) характер.

Лечение

В основе терапии сердечно-сосудистых нарушений при ДТЗ лежит лечение тиреотоксикоза. Поэтому максимально быстрое достижение эутиреоидного состояния является первым лечебным мероприятием у всех больных.

В настоящее время существуют три основных метода лечения ДТЗ: медикаментозная терапия, хирургическое вмешательство — субтотальная резекция ЩЖ и лечение радиоактивным йодом.

Для медикаментозного лечения ДТЗ используются препараты — производные имидазола (мерказолил, метимазол) и метилтиоурацила (пропилтиоурацил), блокирующие синтез ТГ на уровне перехода моноидтирозина в дийодтирозин. Препаратом выбора для более быстрой нормализации уровня ТГ в сыворотке крови может являться пропилтиоурацил, который, помимо ингибирования образования ТГ, подавляет монодейодирование Т₄ на периферии и его конверсию в Т₃ [62]. Начальная суточная доза мерказолила составляет 30-40 г, однако, по данным J. Stockigt [66], пожилые больные могут быть очень чувствительны и к низкой дозе, так что 2,5-5 мг карбимазола в день достаточно для обеспечения эутиреоидного состояния.

Длительный прием мерказолила у больных с МА, вызванной тиреотоксикозом, может привести к значительному урежению ЧСС и нормализации сердечного ритма. При наличии противопоказаний к длительной консервативной терапии (большие размеры щитовидной железы, симптомы славения крупных сосудов, трахеи и пищевода, непереносимость тиреостатиков, выраженная патология сердечно-сосудистой системы) после предварительной подготовки больные направляются на хирургическое лечение или на терапию радиоактивным йодом.

Терапия радиоактивным йодом ¹³¹I проводится больным с тяжелой степенью сердечно-сосудистой недостаточности, при которой хирургическое вмешательство на ЩЖ рискованно. Предварительная подготовка в стационаре включает проведение мероприятий против СН, лейкопении, нервной перевозбудимости. С целью истощения запасов Т₄ и Т₃ в ЩЖ и тем самым профилактики обострения тиреотоксикоза в результате радиационного тиреоидита в течение 4-8 нед назначаются тиреостатические препараты (мерказолил либо пропилтиоурацил). Препарат отменяется за 4-7 дней до измерения поглощения радиоактивного йода ЩЖ и назначения те-

рапелитической дозы [13]. В связи с повышенным поступлением ТГ в кровь после введения радиоактивного йода рекомендуется повторное назначение тиреостатиков и β-адреноблокаторов через 1 нед до момента полного проявления эффекта радиоiodтерапии [21, 62].

В последние годы стали широко использовать блокаторы β-адренергических рецепторов (пропранолол, анприлилин, обзидан, илдерал). Эти препараты снижают ЧСС, уменьшают сократительную способность миокарда. Уменьшение автоматизма предсердий и желудочков и снижение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости позволяют применять β-адреноблокаторы и в качестве антиаритмических препаратов [24]. β-Адреноблокаторы не влияют прямо на секрецию ТГ, а реализуют клинический эффект путем блокирования влияния симпатической нервной системы на сердце, что приводит к уменьшению работы сердца и понижению потребности миокарда в кислороде. Кроме того, эти препараты незначительно влияют на метаболизм ТГ, способствуя превращению Т₄ в неактивную форму Т₃ — реверсивный Т₃. Прием пропранолола *per os* приводит к пику действия в пределах 1-2 ч после приема. Период полувыведения 3 ч. Средняя суточная доза колеблется от 40 до 120-160 мг и назначается в 3-4 приема по 40 мг, однако в большинстве случаев суточная потребность в этом препарате ниже [5, 30, 40].

Показаниями к назначению пропранолола являются стойкая тахикардия, не поддающаяся лечению тиреостатиками; нарушения сердечного ритма в виде экстрасистолии, МА; стенокардия; СН, связанная с усилением силы сердечных сокращений [12].

При назначении большим β-адреноблокаторов учитывают индивидуальную чувствительность и результаты предварительно проведенных функциональных проб под контролем ЭКГ. Признаками адекватности дозы являются уменьшение тахикардии, болевых ощущений в области сердца, отсутствие побочных эффектов. На фоне комплексной терапии β-адреноблокаторами в течение 5-7 дней наступает отчетливый положительный эффект, улучшается общее состояние больных, снижается ЧСС, уменьшаются или исчезают экстрасистолы, тахисистолическая форма МА переходит в нормо- или брадисистолическую, а в отдельных случаях восстанавливается синусовый ритм, уменьшаются или исчезают боли в сердце. Назначение β-адреноблокаторов оказывает положительное действие на состояние больных, которые ранее лечились тиреостатическими препаратами без особого эффекта, и позволяло в ряде случаев значительно уменьшить дозу мерказолила [22].

У больных с тиреотоксикозом концентрация пропранолола в крови ниже чем у лиц, находящихся в эутиреоидном состоянии, вследствие снижения биодоступности препарата и повышения его клиренса. По мере достижения эутиреоза печеночный клиренс понижается, в результате чего изменяется эффект назначаемой первоначально дозы [5].

При применении пропранолола может возникнуть ряд серьезных побочных эффектов, в частности, этот препарат противопоказан при блокадах сердца, беременности, хронической обструктивной пневмонии, бронхиальной астме, хроническом бронхите, аллергическом рините, потенциальных гипогликемиях, болезни Рейно и других артериопатиях [9, 24]. В случае острой необходимости допустимо применение кардиоселективных β-адреноблокаторов (метопролол, атенолол), однако следует помнить, что их селективность относительна. Также применяются β-адреноблокаторы с длительным периодом полувыведения (надолол, атенолол, метопролол), которые назначаются 1 раз в сутки [41].

Попытка использовать пропранолол как монотерапию для лечения ДТЗ не дала обнадеживающих результатов и в настоящее время этот вид терапии не рекомендуется. Длительная ремиссия при лечении одними только β-адреноблокаторами, по данным D. Gefner и соавт. [41], наблюдается в 15-30% случаев. Применение пропранолола не изменяет действия ТГ на метаболизм миокарда, и его назначение не исключает развитие гипертрофии и дилатации сердца [22]. Необходимо помнить, что в результате действия β-адреноблокаторов, уменьшающих ЧСС и нормализующих вегетативные функции организма, может создаваться ложное впечатление компенсации [30].

Больным, которым противопоказано лечение β-адреноблокаторами, а также при сочетании ДТЗ и стенокардии, по мнению G. Kahaly и соавт. [44], допустимо назначение блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем, коринфар).

Лечение больных с сердечно-сосудистой недостаточностью включает диету с ограничением соли и жидкости, постельный режим, уменьшение объемной перегрузки диуретиками, такими, как фуросемид или лазикс внутривенно, и контроль ЧСС [11]. Применение пропранолола в лечении та-

ких больных опасно из-за его отрицательного изотропного действия и возможности ухудшения сократительной функции миокарда и усиления СН. У этих больных положительный эффект наблюдается при сочетании применения пропранолола (не более 30-40 мг/сут) и сердечных гликозидов при тахисистолической форме МП. Такое сочетание позволяет перевести ее в нормосистолическую форму [15].

Больным ДТЗ при возникновении МА и СН показано применение сердечных гликозидов. Наличие синусовой тахикардии без признаков застоя не является показанием к назначению сердечных гликозидов, поскольку они не уменьшают ЧСС у больных с тиреотоксикозом и могут вызвать большие изменения на ЭКГ (резкое снижение ST, деформация зубца T) [11].

Лечение следует начинать с внутривенного введения (строфантин, коргликон), после уменьшения симптомов СН следует перевести больного на прием гликозидов внутрь (дигоксин, изолянид). Однако это лечение должно проводиться с осторожностью, так как "тиреотоксическое сердце" имеет повышенную чувствительность к токсическому действию сердечных гликозидов, в связи с чем используются меньшие, чем обычно, дозы. Некоторая степень резистентности к сердечным гликозидам при ДТЗ может легко привести к передозировке. Причины этого явления не до конца ясны, но, по мнению W. Dillmann [36] и K. Woebber [71], это может быть связано с увеличенным клиренсом: изменениями в объеме распределения, изменением кривой зависимости доза — эффект, а также с необходимостью ингибировать увеличенное количество натрийтранспортов в сердечной мышце. Комбинация пропранолола и дигоксина может иногда иметь преимущества из-за синергичного действия на время внутрижелудочковой проводимости и рефрактерный период атриовентрикулярного узла [24]. В тех случаях, когда МА не устраняется после проведенного тиреостатического или оперативного лечения, при достижении стойкого эутиреоидного состояния показана антиаритмическая терапия, включая дефибрилляцию.

Риск развития артериальной тромбоэмболии у больных с тиреотоксическим МП требует рассмотрения вопроса о необходимости антикоагулянтной терапии. Профилактическая антикоагулянтная терапия (дикумарин, синкумар) уменьшает частоту случаев эмболии у больных с МА, но влечет за собой повышенный риск геморрагических осложнений, что у некоторых больных может превышать риск тромбоэмболии. В настоящее время выделены некоторые клинические и эхокардиографические признаки, предсказывающие повышенный риск артериальной тромбоэмболии у больных с МП ревматического происхождения; это — возраст старше 50 лет, наличие артериальной гипертензии в анамнезе, предшествующая тромбоэмболия, недавно развившаяся СН, увеличение ЛП, выраженная дисфункция ЛЖ и персистенция МП после восстановления эутиреоидного состояния [25, 33]. Вследствие увеличения плазменного клиренса связанных с витамином К свертывающих факторов при ДТЗ используются меньшие, чем обычно, дозы дикумарина, необходимые для увеличения протромбинового времени. По мере достижения эутиреоза может возникнуть необходимость в увеличении дозы дикумарина, лечение которым продолжается до восстановления синусового ритма [71].

W. Dillmann [35] не рекомендует применение вазодилаторов, так как сосудистое русло уже исходно дилатировано у больных ДТЗ.

Для нормализации метаболических процессов в миокарде назначают препараты, улучшающие коронарный кровоток (хурантил, компламин), усиливающие пластическое и энергетическое обеспечение потребностей миокарда (кокарбоксилаза, оротат калия, панангин, аспаркам, поляризующая смесь, витамины, ретаболл) [9].

В последние годы для предоперационной подготовки больных ДТЗ используется плазмаферез, который обеспечивает выведение из организма циркулирующих ТГ, удаление патологических антител, нормализацию аутоиммунного статуса. Плазмаферез показан при тиреотоксикозе тяжелого течения и при непереносимости тиреостатических препаратов. У больных под влиянием плазмафереза нормализуются функциональная способность миокарда и кровоток в ЦЖ [18].

Правильное лечение ДТЗ и его кардиальных проявлений приводит к выздоровлению и восстановлению трудоспособности у большинства больных. В тех случаях, когда после достижения стойкого эутиреоза остаются выраженные сердечно-сосудистые нарушения, больным рекомендуются наблюдение у эндокринолога и кардиолога и соответствующая терапия.

1. Акимов Ю. И., Казакова Г. И. // Кардиология. — 1985. — № 7. — С. 121-122.
2. Амбулаторная помощь эндокринному больному / Под ред. А. С. Ефимова. — Киев, 1988.
3. Бочкова Д. Н., Разина Т. Ю., Соболев Ю. С., Десятниченко В. М. // Кардиология. — 1983. — № 8. — С. 40-43.
4. Ванин Л. Н. Изучение функции щитовидной железы у больных с нарушениями ритма сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
5. Вербовая Н. И., Лебедева Е. А. // Пробл. эндокринол. — 1985. — № 2. — С. 9-13.
6. Гальбер Л. М., Кандрор В. И. Тиреотоксическое сердце. — М., 1972.
7. Горобец В. Ф., Коробченко З. А., Матвеевко Е. Г., Бирюков А. П. // Тер. арх. — 1986. — № 10. — С. 100-104.
8. Елисеев О. М., Хилькин А. И. // Там же. — 1976. — № 4. — С. 134-148.
9. Калинин А. П., Неймарк М. И., Каменев А. А. // Вопросы эндокринологии. — М., 1984. — С. 111-120.
10. Кедоров А. А., Сомова Л. В. // Тер. арх. — 1984. — № 9. — С. 62-66.
11. Кишинский Е. Л., Славина Л. С. Поражения сердца при эндокринных заболеваниях. — М., 1972.
12. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
13. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. — Л., 1950.
14. Левина Л. И., Соколова Н. В. // Тер. арх. — 1977. — № 4. — С. 63-67.
15. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — Л., 1989.
16. Литвиненко А. Ф., Лисянская С. М. // Врач. дело. — 1989. — № 1. — С. 22-27.
17. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология: Пер. с англ. — М., 1991. — Т. 1-2.
18. Неймарк И. И., Антонович Ю. А. // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 4. — С. 18-21.
19. Пархимович Р. М. // Кардиология. — 1979. — № 3. — С. 116-123.
20. Рахматуллин И. Г. // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 5. — С. 38-41.
21. Специалцева В. Г. // Тер. арх. — 1986. — № 10. — С. 139-144.
22. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология: (Проблемы фармакотерапии). — М., 1983.
23. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989.
24. Харкевич Д. А. Фармакология. — 4-е изд. — М., 1993.
25. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. — М., 1993.
26. Юлес М., Холло И. Диагностика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний: Пер. с венгер. — Будапешт, 1967.
27. Ansell J. E. // The Thyroid. — 6-th Ed. / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1991. — P. 785-792.
28. Bahouth S. W. // J. biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P. 15863-15869.
29. Bedotto J. V., Gay R. G., Graham S. D. et al. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1989. — Vol. 248. — P. 632-636.
30. Buchinger W., Lindner W., Miesmer M. et al. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 185-187.
31. Carey D., Hurst J. W., Silverman M. E. // Amer. J. Cardiol. — 1992. — Vol. 70. — P. 833-834.
32. Cavallo A., Joseph C. J., Casta A. // Amer. J. Dis. Child. — 1984. — Vol. 138. — P. 479-482.
33. DeSanctis R. W. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 2-9.
34. Dillmann W. H. // Amer. J. Med. — 1990. — Vol. 88. — P. 626-630.
35. Dillmann W. H. // The Thyroid. — 6-th Ed. / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1991. — P. 759-770.
36. Dillmann W. H. // Ann. thorac. Surg. — 1993. — Vol. 56. — P. 9-15.
37. Dillmann W. H., Hartong R. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 10-15.
38. Draiman M. B. // J. theor. Biol. — 1974. — Vol. 46. — P. 255.
39. Feldman T., Borow K. M., Sarne D. H. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1986. — Vol. 7. — P. 967-974.
40. Gasinska T., Prochaczek F., Jarczok K. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 192-195.
41. Geffner D., Hershman J. // Amer. J. Med. — 1992. — Vol. 93. — P. 61-68.
42. Insel P. A. // Amer. J. Hypertens. — 1989. — Vol. 2. — P. 112-118.
43. Kahaly G., Bischoff S., Beyer J. et al. // The Various Types of Hyperthyroidism / Eds D. Reinwein, P. C. Scriba. — Munich, 1990. — P. 301-304.
44. Kahaly G., Mohr-Kahaly S., Hellermann J. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 67-71.
45. Kahaly Mohr-Kahaly S. // The American Thyroid Association: Annual Meeting, 68-th. — Chicago, 1994. — P. 64.
46. Klein I., Hong C. // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 77. — P. 1694-1698.
47. Klein I. // Amer. J. Med. — 1990. — Vol. 88. — P. 631-637.
48. Klein I., Ojamaa K. // J. clin. Endocr. — 1992. — Vol. 75. — P. 339-342.
49. Klein I., Ojamaa K., Powell S. // Hosp. Formulary. — 1993. — Vol. 28. — P. 848-858.
50. Klein I., Ojamaa K. // J. clin. Endocr. — 1994. — Vol. 78. — P. 1026-1027.
51. Klein I., Ojamaa K. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 16-21.
52. Kotova G., Gerasimov G. // Ibid. — P. 54-56.
53. Levey G. S., Klein I. // Amer. J. Med. — 1990. — Vol. 88. — P. 642-647.
54. Lombardi G., Biondi B., Fazio S. et al. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 86-91.
55. Machill K., Scholz G. H. // Ibid. — P. 76-83.
56. Mintz G., Pizzarello R., Klein I. // J. clin. Endocr. — 1993. — Vol. 73. — P. 146-150.
57. Nakazawa H., Fukugama N., Ishikawa N. et al. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 72-75.
58. Ojamaa K., Balkam C., Klein I. // Ann. thorac. Surg. — 1993. — Vol. 56. — P. 561-567.
59. Oppenheimer J. H. // The Thyroid. — 6-th Ed. / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1991. — P. 204-224.
60. Policar R., Burger A. G., Scherrer U. et al. // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 1435-1441.
61. Ridgway E. C. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 60-66.
62. Ross D. S. // Trends Endocr. Metab. — 1993. — Vol. 4. — P. 281-285.
63. Scriba P. C. // The Various Types of Hyperthyroidism / Eds D. Reinwein, P. C. Scriba. — Munich, 1990. — P. 182-184.
64. Seitz H., Dümmler K., Müller S. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 46-49.
65. Silva J. E., Landsberg L. // The Thyroid. — 6-th Ed. / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1991. — P. 816-823.
66. Stockigt J. R. // Med. J. Aust. — 1993. — Vol. 158. — P. 770-774.
67. Taola M., Inuli M. // J. molec. Cell. Cardiol. — 1983. — Vol. 15. — P. 565.
68. Theilen E., Wilson W. // J. appl. Physiol. — 1967. — Vol. 22. — P. 207-210.
69. Vassy R., Yin Y. L., Perret G. Y. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 165-168.
70. Williams L., Lefkowitz R., Watanabe A. et al. // J. biol. Chem. — 1977. — Vol. 252. — P. 2787-2789.
71. Woerber K. // New Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 94-97.