



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Д.В. Борисов¹, Д.Н. Губаева^{2*}, Е.А. Праскурничий³

¹Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти во всем мире. Гормоны щитовидной железы играют значительную роль в регуляции сердечной деятельности. По данным ряда исследований, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как правило, отмечается снижение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови, что может быть ассоциировано с ухудшением прогноза. До настоящего времени остается неясным вопрос, является ли изменение биодоступности тиреоидных гормонов в миокарде благоприятным физиологическим механизмом или отражением расстройства адаптации. Экспериментальные исследования позволяют выдвинуть предположение, что терапия гормонами щитовидной железы имеет потенциал применения в клинической кардиологии.

В данном обзоре описаны результаты исследований, рассматривающих применение гормонов щитовидной железы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также данные экспериментальных работ на животных моделях. Имеющиеся данные по использованию тиреоидных гормонов у пациентов с острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью позволяют предположить, что нормализация уровней гормонов щитовидной железы является безопасным и потенциально эффективным методом лечения в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Аналогично можно отметить ограниченность данных по использованию тиреоидных гормонов у пациентов, перенесших открытые операции на сердце либо трансплантацию сердца. Тем не менее на текущий момент затруднительно сделать однозначные выводы о пользе, а также о возможном риске применения гормонов щитовидной железы при описанных состояниях. Для подтверждения безопасности и оценки эффективности подобной терапии требуется проведение крупномасштабных клинических исследований. Более того, необходимо задать параметры оценки безопасности и эффективности и понять, какой гормон (тироксин или трийодтиронин), в какой дозировке и на какой стадии заболевания следует вводить. До тех пор, пока не будут даны ответы на поставленные вопросы, терапия тиреоидными гормонами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должна оставаться в рамках исследовательского поля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидные гормоны; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность; трансплантация сердца; функция левого желудочка

USE OF THYROID HORMONES IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES: LITERATURE REVIEW

© Daniil V. Borisov¹, Diliara N. Gubaeva^{2*}, Evgeniy A. Praskurnichiy³

¹Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death all over the world. Thyroid hormones play a significant role in the regulation of cardiac function. According to a number of researches, patients with cardiovascular diseases usually have a decrease in the concentration of thyroid hormones in the blood serum, which may be associated with a poor prognosis. Today it still remains unclear whether the change in the bioavailability of thyroid hormones in the myocardium is a favorable physiological mechanism or a replication of an adaptation disorder. Experimental researches suggest that thyroid hormone therapy may be applied in clinical cardiology.

This review describes the results of researches examining the use of thyroid hormones in patients with cardiovascular diseases, as well as experiment data on animal models. The available data on the use of thyroid hormones in patients with acute myocardial infarction and heart failure allow us to suggest that normalization of thyroid hormone levels is a safe and potentially effective treatment method in the group of patients with cardiovascular disease. At the same time, the data on the use of thyroid hormones in patients who have undergone an open-heart surgery or heart transplantation are limited. However, at present, it is difficult to draw unambiguous conclusions about the benefits, as well as about the possible risk of using thyroid hormones in the described conditions. Large-scale clinical researches are required to confirm the safety and evaluate the effectiveness of such therapy. Moreover, it is necessary to set parameters for evaluating the safety and effectiveness and understand which hormone (thyroxine or triiodothyronine), what dosage and at what stage of the disease should be applied. Until we do not have answers for these questions, thyroid hormone therapy in patients with cardiovascular diseases should remain within the research field.

KEYWORDS: thyroid hormone; myocardial infarction; heart failure; heart transplantation; left ventricular function

ВВЕДЕНИЕ

Изменение образа жизни и увеличение ее средней продолжительности в последние десятилетия привели к выраженному росту распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). От ССЗ, среди которых наибольшего внимания заслуживает ишемическая болезнь сердца, страдают сотни миллионов людей по всему миру [1]. Борьба с основными факторами риска и непрерывное повышение качества оказания медицинской помощи при острых состояниях привели к увеличению количества людей, страдающих от ССЗ, а следовательно, и увеличению затрат системы здравоохранения [2]. К примеру, снижение летальности от острых коронарных событий привело к увеличению распространенности хронической сердечной недостаточности. С целью повышения экономической эффективности здравоохранения в глобальной перспективе необходимо внедрение новых методов лечения и профилактики ССЗ.

Гормоны щитовидной железы регулируют развитие и метаболизм различных органов и систем. Сердечно-сосудистая система является одной из основных целей приложения действия тиреоидных гормонов [3]. Минимальные изменения уровней тиреоидных гормонов (даже в пределах их нормальных значений) ассоциированы с повышенным риском ССЗ [4]. Таким образом, существует теоретическая вероятность, что введение тиреоидных гормонов пациентам с ССЗ может позитивно отразиться на прогнозе заболевания. Более того, ССЗ сами по себе могут вызвать обратимые изменения тиреоидной функции, как и заболевания других органов и систем, не связанных с щитовидной железой, гипоталамусом и гипофизом, – так называемый синдром эутиреоидной патологии (СЭП) [5]. В течение длительного времени не утихали споры относительно изменений функции щитовидной железы при СЭП, поскольку снижение выработки тиреоидных гормонов может играть защитную роль, снижая скорость катаболизма многих белков. С другой стороны, заместительная терапия гормонами щитовидной железы может быть благоприятной для организма, усиливая процессы восстановления и регенерации. Дефицит гормонов щитовидной железы способен спровоцировать целый ряд нежелательных событий, включая снижение сердечного выброса, повышение системного сопротивления сосудов, замедленное восстановление пораженных тканей и иммунную дисфункцию [6]. С другой стороны, излишняя заместительная терапия тиреоидными гормонами повышает потребность тканей в кислороде и усиливает работу сердца, что может повысить риск развития различных тахикардий (особенно фибрилляции предсердий), спазма коронарных артерий и ишемии миокарда (даже при отсутствии выраженных атеросклеротических изменений коронарного русла) [5].

Современные исследования и данные эпидемиологических наблюдений показали, что дисфункция щитовидной железы ассоциирована с более высокой частотой осложнений и смертностью от ССЗ [7, 8]. Более того, даже колебания уровней тиреоидных гормонов в пределах нормальных величин могут быть связаны с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Именно поэтому интерес исследователей к использованию гормонов щитовидной железы в терапии ССЗ постепенно возрастает.

В данном обзоре будут рассмотрены возможности использования гормонов щитовидной железы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Авторы провели поиск по базам данных PubMed®, Medline, Cochrane и Web of Science для выявления подходящих публикаций, датируемых сроками до мая 2020 г., с использованием таких ключевых слов, как «тиреоидные гормоны», «тироксин», «трийодтиронин», «тиреотропный гормон», «сердечно-сосудистые заболевания», «дилатационная кардиомиопатия», «острый инфаркт миокарда», «сердечная недостаточность», «ишемическая болезнь сердца», «врожденный порок сердца», «трансплантация сердца» и «фракция выброса левого желудочка». Исследования включались, если они содержали данные об использовании гормонов щитовидной железы в лечении ССЗ, а также об их применении у пациентов, перенесших операции на открытом сердце либо трансплантацию сердца.

ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Два главных тиреоидных гормона — трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) — секретируются щитовидной железой в ответ на стимуляцию тиреотропным гормоном (ТТГ), причем Т3 является биологически более активным. Метаболизм тиреоидных гормонов регулируется также ферментами – дейодиназами. Дейодиназы йодтиронинов 1 и 2 типа (Д1 и Д2) катализируют удаление остатка йода из молекулы прогормона Т4 вне ткани щитовидной железы, в результате чего образуется активный Т3. Д1 экспрессируется преимущественно в печени и почках и обеспечивает 15–20% внетиреоидной продукции Т3. Д2 экспрессируется в гипофизе, головном мозге, бурой жировой ткани и сердце и отвечает за производство около 2/3 циркулирующего Т3 [9]. Дейодиназа йодтиронинов 3 типа (Д3), напротив, обеспечивает катаболизм обоих гормонов и блокирует их действие. Тиреоидный статус любой ткани зависит от количества циркулирующего и внутриклеточного гормона, которое регулируется дейодиназами и специфическими транспортными системами.

Гормоны щитовидной железы имеют широкий спектр действия на сердечно-сосудистую систему (табл. 1).

Тиреоидные гормоны оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему с помощью целого ряда механизмов (рис. 1):

1. прямое геномное воздействие: связывание с ядерными рецепторами и регуляция экспрессии генов кардиомиоцитов;
2. внеядерное, негеномное действие на ионные каналы мембран кардиомиоцитов;
3. эффекты тиреоидных гормонов на периферическую циркуляцию [3].

В ядре кардиомиоцита Т3 соединяется со своими рецепторами (ТР) и переводит их в активированное состояние. Активированный ТР связывается с определенными генами и регулирует их транскрипцию (см. рис. 1). Существует 2 основных типа ТР: ТР α (выраженно экспрессирован в кардиомиоцитах) и ТР β . В случае отсутствия тиреоидных гормонов и их активирующего влияния

Таблица 1. Эффекты гормонов щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему

Гипертиреоз	Гипотиреоз
↑ сердечный выброс	↓ сердечный выброс
↑ частота сокращений	↓ частота сокращений
↑ сократимость	↓ сократимость
↓ системное сосудистое сопротивление	↑ системное сосудистое сопротивление
↑ систолическое артериальное давление	↑ диастолическое артериальное давление
Гипертрофия миокарда	Фиброз миокарда
Повышенный риск аритмий	Гиперхолестеринемия

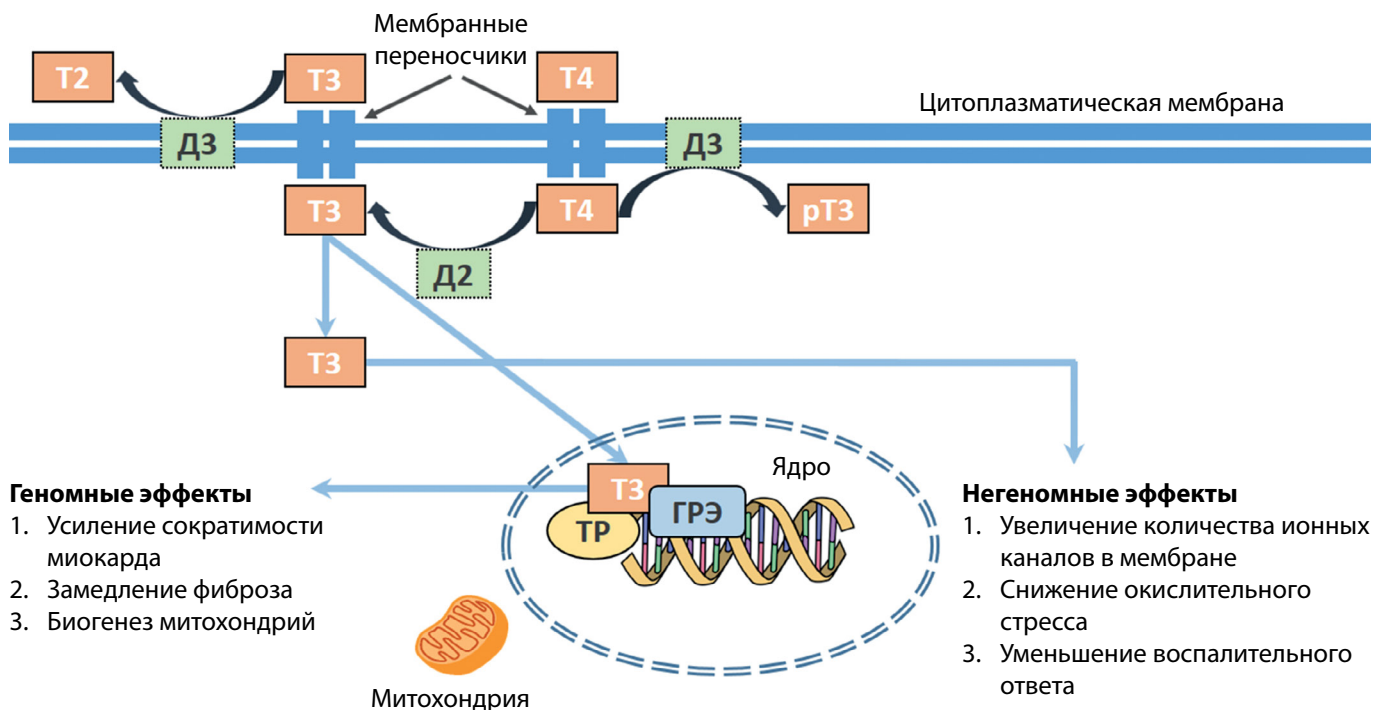


Рисунок 1. Действие тиреоидных гормонов на кардиомиоциты. Тиреоидные гормоны T4 (тироксин) и T3 (трийодтиронин) попадают внутрь кардиомиоцитов с помощью мембранных переносчиков. Внутри клетки T4 может быть активирован дейодиназой 2 типа (D2) = трансформирован в T3. И T4, и T3 могут быть деактивированы дейодиназой 3 типа (D3) и трансформированы в реверсивный T3 (rT3) и дийодтиронин (T2) соответственно. Из цитозоля T3 проникает в ядро, в присутствии гормонреспонсивных элементов (ГРЭ) связывается с рецепторами тиреоидных гормонов (ТР) и инициирует регуляцию целевых генов и других путей метаболизма (геномные эффекты). Также тиреоидные гормоны имеют и негеномные эффекты. Адаптировано из [3].

на TR происходит замедление транскрипции целевых генов. T3 и T4 регулируют сократимость миокарда и его систолическую функцию путем активации генов, кодирующих натрий-калиевые АТФазы, тяжелые цепи α -миозина, кальциевую АТФазу 2 типа саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума, и инактивации генов, кодирующих тяжелые цепи β -миозина и фосфоламбана [3]. Тиреоидные гормоны также имеют прямое инотропное действие на сердце, регулируя экспрессию генов β 1-адренорецепторов [10]. Кроме того, гормоны щитовидной железы способны оказывать хронотропное действие через геномные и негеномные механизмы, влияя на компоненты адренергических рецепторов и ионные каналы [11]. Негеномные эффекты T3 и T4 на кардиомиоциты и сосудистую систему осуществляются через активацию натриевых, калиевых и кальциевых ионных каналов, воздействие на мембраны митохондрий и митохондриогенез, а также вовлечение сигнальных путей кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток стенки сосудов [3].

При сердечно-сосудистой патологии (в частности, при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда (ИМ)) внутриклеточная среда кардиомиоцитов подвергается гипоксии, что, в свою очередь, приводит к воспалительным изменениям [12]. Гипоксия и воспалительный ответ снижают активность дейодиназ в миокарде желудочков, что в сочетании со сниженным уровнем T3 в плазме способно уменьшить биодоступность внутриклеточного T3. Более того, усиленная экспрессия гена D3 в условиях гипоксии сопровождается ускоренной деградацией T3 до неактивных метаболитов. Таким образом, внутриклеточная среда кардиомиоцитов при некоторых ССЗ может быть охарактеризована сниженной доступностью T3 и, как следствие, замедленным метаболизмом. Клиническая значимость данного феномена у пациентов с ССЗ остается неясной.

Изменения, развивающиеся в миокарде вследствие гипоксии, сильно напоминают процессы, происходящие во время внутриутробного развития, что послужило

новым толчком в изучении роли тиреоидных гормонов в патофизиологии ССЗ. Такие хаотичные и неупорядоченные процессы, как перегрузка давлением, гипоксия, ишемия, воспаление и метаболические нарушения, приводят к доминированию эмбриональных паттернов регуляции генов [13]. Тем не менее имеющиеся данные позволяют выдвинуть предположение о том, что реактивация фетального генотипа также может быть основой для усиления клеточной регенерации [14].

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Гормоны щитовидной железы оказывают выраженное влияние на сократимость сердечной мышцы, имеют вазодилатирующее действие и способны напрямую воздействовать на функцию миокардиальных митохондрий. Более того, антиапоптозный и антифиброзный эффекты тиреоидных гормонов способны замедлять ремоделирование миокарда и улучшать сократительную функцию миокарда левого желудочка после перенесенного ИМ. Снижение концентрации Т3 в ишемизированных кардиомиоцитах может быть частью патогенеза синдрома ишемии-реперфузии [15]. На моделях ИМ (грызуны) было показано, что состояние тканевого гипотиреоза может развиваться вне зависимости от концентрации Т3 в плазме крови [16]. У пациентов, перенесших ИМ с последующей реперфузионной терапией, снижение концентрации Т3 в периферической крови было сильным независимым предиктором смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17]. Кроме того, субклинический гипотиреоз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [18].

Таким образом, терапия гормонами щитовидной железы в перспективе может стать еще одним способом защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Также тиреоидные гормоны могут быть полезны в уменьшении зоны инфаркта и поддержании сократительной функции миокарда левого желудочка в постинфарктный период.

Данные экспериментальных исследований

Тиреоидные гормоны оказывают на сердечно-сосудистую систему множество разнообразных влияний, в связи с чем необходимо понимать патофизиологию поврежденного кардиомиоцита после ИМ. Т3 играет важнейшую роль в регуляции функции и морфологии митохондрий, моделируя антифиброзный и проангиогенный эффект и воздействуя на регенерацию и процессы восстановления [3]. Исследования на животных моделях ИМ показали, что терапия гормонами щитовидной железы, начатая в сроки от нескольких часов до одной недели после инфаркта, способна ограничить ишемическое и реперфузионное повреждение и ускорить восстановление сократительной функции миокарда [19]. Данные эффекты могут иметь практическую значимость в поддержании гемодинамики в условиях ишемии-реперфузии и операций на открытом сердце.

Гормоны щитовидной железы являются неотъемлемой частью системы регуляции молекулярных механизмов ангиогенеза, защиты миокарда, метаболизма кардиомиоцитов и их регенерации – процессов, кон-

тролирующих восстановление поврежденного миокарда и ремоделирование левого желудочка. Основываясь на экспериментальных данных, протективный эффект тиреоидных гормонов может быть усилен следующими факторами.

1. Антиапоптозный эффект и защита митохондрий, достигаемые путем увеличения проницаемости митохондриальных пор [20].
2. Деактивация Д3 и реактивация фетального генотипа, позволяющие восстановить концентрацию Т3 в кардиомиоцитах [12].

Введение Т3 в условиях эксперимента позволяло уменьшить участок фиброза [21], увеличить жизнеспособность миоцитов в периинфарктной области [22], ускорить восстановление оглушенного миокарда и сократительной функции левого желудочка, а также оказывало благотворное влияние на тяжелые цепи α - и β -миозина [23].

Данные клинических исследований

В ряде наблюдений оценивались взаимоотношения концентрации Т3 с количеством осложнений и смертностью среди пациентов, перенесших ИМ [24]. Большинство из них подтвердили «порочную» связь низкого уровня Т3 с общей смертностью, уровнем тропонина и сердечно-сосудистыми осложнениями. Тем не менее требуется дальнейшее изучение данного вопроса в интервенционных исследованиях.

В настоящее время данные по безопасности и эффективности применения Т3 у пациентов с острым ИМ ограничены, за исключением недавнего исследования, перешедшего во вторую фазу [25]. В данном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Pingitore и соавт. и включившем 37 пациентов с низким уровнем Т3, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, заместительная терапия на протяжении 6 месяцев показала свою безопасность и эффективность в отношении регионарной систолической дисфункции миокарда левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка и размер области некроза (оцениваемый по МРТ) не продемонстрировали значимых изменений. Введение гормона кратностью 3 раза в сутки начинали через 72 ч после развития ИМ. Данное исследование позволяет выдвинуть осторожное предположение, что инициация терапии гормонами щитовидной железы через несколько дней после развития ИМ с подъемом сегмента ST может относиться к категории безопасных практик. В другом исследовании изучается влияние левотироксина на систолическую функцию левого желудочка у пациентов с субклиническим гипотиреозом, перенесших ИМ [26]. Тем не менее, прежде чем рекомендовать внедрение тиреоидных гормонов в стандарты ведения больных с ИМ, требуется проведение более продолжительных исследований на больших группах пациентов.

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Гормоны щитовидной железы способны оказывать множество различных эффектов на сердечно-сосудистую систему как на клеточном, так и на органном уровне. Количество данных, подтверждающих «порочную» связь между дисфункцией щитовидной железы и сердечной

Таблица 2. Влияние трийодтиронина на сердечно-сосудистые и нейроэндокринные показатели у пациентов с сердечной недостаточностью

Систолическая функция левого желудочка ↑
Диастолическая функция левого желудочка ↑
Системное сосудистое сопротивление ↓
Норадреналин ↓
Альдостерон ↓
Синтез натрийуретического пептида ↑
Миокардиальный кровоток ↑

недостаточностью (СН), непрерывно растет (табл. 2). Так, у пациентов с СН к увеличению смертности может привести как повышенная, так и сниженная концентрация тиреоидных гормонов [27]. Более того, повышенный уровень ТТГ является сильным независимым предиктором неблагоприятного клинического исхода (включая смерть и количество госпитализаций, связанных с ССЗ) [27]. Исследование SCD-HeFT показало, что повышенная концентрация ТТГ в сыворотке тесно связана с увеличением смертности в группе пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка [28]. Кроме того, примерно у трети пациентов, страдающих СН, наблюдается так называемый «синдром низкого Т3» [29].

Физиологические предпосылки развития синдрома низкого Т3 у пациентов с тяжелой соматической патологией (и особенно у пациентов с СН) остаются не до конца понятными. Существует по крайней мере 3 механизма, потенциально способных объяснить снижение уровня Т3 у пациентов с тяжелой СН.

1. Снижение активности Д1 и Д2: сниженная периферическая конверсия Т4 в Т3 вследствие уменьшения активности периферических дейодиназ, ассоциированная с замедлением транспортировки Т4 в ткани [30].
2. Повышенная активность Д3: усиление катаболизма тиреоидных гормонов вследствие эктопической активации Д3 в периферических тканях, приводящее к увеличению концентрации реверсивного Т3 [31].
3. Центральная гипотиреоз: сниженная концентрация ТТГ в плазме и сопутствующие изменения концентрации тиролиберина [32].

В экспериментальных моделях и клинических исследованиях было показано, что повышенная концентрация воспалительных маркеров, в частности интерлейкинов и цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа и т.д.), наблюдаемая у пациентов с выраженной СН, ассоциирована с теми же состояниями, что и синдром низкого Т3 [33, 34]. Данные наблюдения подтверждают гипотезу о наличии связи между нейроэндокринным и провоспалительным патогенетическими путями. Более того, в дополнение к уже упомянутым сдвигам в активности тиреоидных гормонов, дейодиназ и воспалительных процессов у пациентов с СН происходит также изменение экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов, что вносит вклад в развитие тканевого гипотиреоза [35]. В биологической модели (исследование на крысах) гипотиреоза заместительная терапия Т4 позволяла нормализовать концентрацию тиреоидных гормонов в плазме. Тем не менее применение гормонов щитовидной железы оказалось неспособным реверсировать изменения в ми-

окарде желудочков и в сосудистой стенке, что позволяет заключить, что концентрация гормонов щитовидной железы в сыворотке крови не отражает тканевый гормональный дефицит [36]. Повышенный сердечно-сосудистый риск, по-видимому, может выступать в качестве одного из аргументов назначения тиреоидных гормонов пациентам с сократительной дисфункцией левого желудочка и сниженным/пограничным уровнем Т3 в сыворотке. Восстановление нормальной концентрации тиреоидных гормонов в данной группе пациентов способно нормализовать экспрессию генов в миокарде, благотворно повлиять на сократительную функцию левого желудочка и гемодинамику, а также снизить смертность и риск сопутствующих осложнений.

Moruzzi и соавт. показали, что кратко- и среднесрочная терапия левотироксином у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ФК II–IV по NYHA) улучшала показатели сократимости миокарда и повышала толерантность к физическим нагрузкам без развития каких-либо значимых побочных эффектов [37]. В другом исследовании 23 пациентам с тяжелой СН (ФК III–IV по NYHA) в течение короткого промежутка времени внутривенно вводили трийодтиронин в дозах, превышающих физиологические. У пациентов отмечалось увеличение сердечного выброса и снижение системного сосудистого сопротивления без значимых изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений, что указывает на безопасность внутривенного использования препарата [38]. Ringitore и соавт. рандомизировали 20 пациентов с СН и сниженным Т3. На протяжении 3 дней первой группе пациентов вводили Т3 в физиологической дозировке, второй группе пациентов вводили плацебо [39]. Была прослежена четкая ассоциация между нормализацией концентрации Т3 в сыворотке и увеличением ударного объема левого желудочка. Также фиксировался нейроэндокринный ответ, что выражалось в существенном снижении концентраций норадреналина, альдостерона и NT-pro BPN [39]. С другой стороны, похожее исследование, проведенное в группе из 13 пациентов с СН и низким уровнем Т3, не смогло доказать существенной пользы от введения Т3 после 6 месяцев терапии [40]. Крупнейшее на данный момент плацебо-контролируемое исследование, включающее 50 пациентов со сниженным уровнем Т3 и СН (ФК I–III по NYHA), продемонстрировало положительный эффект от перорального приема Т3, заключающийся в улучшении сократительной функции левого желудочка, увеличении толерантности к физическим нагрузкам и снижении концентрации провоспалительных маркеров [41].

В отличие от пациентов с гипотиреозом, для которых рекомендуемым препаратом является Т4, считается нелогичным его применение в ситуации, когда нарушена периферическая конверсия Т4 в Т3. В исследованиях на животных моделях кардиомиопатии и субклинического гипотиреоза лечение гормонами щитовидной железы препятствовало прогрессированию фиброза и некроза, замедляло гибель клеток миокарда, предотвращало дилатацию и сократительную дисфункцию левого желудочка [42, 43]. Weltman и соавт. показали, что стабильная артериальная гипертензия ассоциирована с нарушением сократительной функции сердца, а также со снижением уровня Т3 как в сыворотке, так и в миокарде

желудочков, что вносит вклад в развитие СН. Введение Т3 восстанавливало концентрацию гормона в сыворотке и в миокарде желудочков, оказывало благоприятный эффект на сократительную функцию сердца и замедляло его ремоделирование, не вызывая при этом признаков и симптомов гипотиреоза. Несмотря на сохраняющуюся артериальную гипертензию, подобное лечение улучшало состояние и сократительную функцию миокарда [44].

Снижение концентрации тиреоидных гормонов в тканях сердца способно усугубить прогрессирование СН, в то время как терапия гормонами щитовидной железы характеризуется обратным эффектом. Как оказалось, функция левого желудочка сильнее зависит от концентрации тиреоидных гормонов непосредственно в миокарде желудочка, нежели от их уровня в сыворотке крови [42]. Trivieri и соавт. изучали роль повышенной активности кардиальной D2 в профилактике сократительной дисфункции. При этом повышалась концентрация Т3 в миокарде желудочков, а вместе с ней и сократимость сердечной мышцы. Авторы полагают, что таргетированная доставка тиреоидных гормонов в ткани сердца может быть эффективной в лечении заболеваний сердца [45].

Терапия гормонами щитовидной железы у крыс с гипертензивной СН и выраженной дилатацией полостей позволила добиться снижения объема камер сердца и увеличения толщины его стенок [46].

СН вследствие дефицита гормонов щитовидной железы является обратимой. Тем не менее влияние заместительной гормональной терапии на прогноз и смертность в данной группе пациентов по-прежнему недостаточно изучены. Выдвигается предположение, что каждому пациенту с СН показано исследование функции щитовидной железы [47]. Данные, полученные в исследованиях на животных, позволяют предположить, что коррекция тиреоидной дисфункции способна улучшить прогноз в группе пациентов с СН. Исследование на биологических моделях (крысах с СН), выполненное Zhang и соавт., демонстрирует улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка, уменьшение внутренних объемов левых камер сердца и снижение предрасположенности к развитию фибрилляции предсердий на фоне терапии Т4 [48]. Khalife и соавт. показали, что лечение крыс с субклиническим гипотиреозом и кардиомиопатией гормонами щитовидной железы способствует улучшению коронарного кровотока и предотвращает дальнейшую потерю кардиомиоцитов и снижение сократительной функции левого желудочка [49].

Малое количество пациентов, включенных в данное исследование, относительно короткая продолжительность терапии, а также различия в путях введения Т3 накладывают определенные ограничения на интерпретацию полученных результатов, которые, тем не менее, позволяют сделать предположение, что гормональная терапия Т3 может быть целесообразной в группе пациентов со стабильным течением хронической СН. Требуется проведение более крупных многоцентровых исследований с длительным интервалом наблюдения и тщательной оценкой клинических исходов (включая смертность, частоту осложнений и количество госпитализаций) перед тем, как гормоны щитовидной железы будут предложены в качестве компонента терапии больных с СН.

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ В КАРДИОХИРУРГИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

В настоящее время активно изучается роль тиреоидных гормонов (особенно Т3) в сердечно-сосудистой хирургии. Так, терапия Т3 в группе пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (миокард при этом подвергается ишемии и реперфузии), способна снизить выброс сердечных тропонинов и улучшить показатели гемодинамики в раннем послеоперационном периоде [50]. Аналогично, введение тиреоидных гормонов в группе детей с врожденными пороками сердца на предоперационном этапе способно явиться фактором ишемического прекондиционирования [51]. Анализ подгрупп крупного рандомизированного многоцентрового исследования показал значительное уменьшение продолжительности искусственной вентиляции легких и снижение потребности в инотропных агентах у пациентов младше 5 месяцев, получавших после операции терапию Т3 [52].

Гормоны щитовидной железы находят все более широкое практическое применение в трансплантологической практике как у доноров сердца, так и у реципиентов. На биологической модели (бабуины) было показано, что индукция смерти мозга приводила к резкому выбросу адреналина, что было ассоциировано с быстрым снижением концентрации в крови целого ряда гормонов, включая Т3 и Т4 [53]. Снижение уровней тиреоидных гормонов после смерти мозга, в свою очередь, может привести к значительному повреждению сердечно-сосудистой функции (отчасти за счет нарушения аэробного дыхания) [54]. Ретроспективный анализ более 66 тысяч потенциальных доноров с диагностированной смертью мозга показал, что введение гормонов щитовидной железы способствовало увеличению количества органов, пригодных для трансплантации, на 13% [54]. Опрос, проведенный среди 24 организаций, организующих забор донорских органов, показал, что 70% используют тиреоидные гормоны у всех потенциальных доноров [55]. Профессиональное сообщество пришло к консенсусу, что заместительная гормональная терапия, включая терапию Т3, должна проводиться у всех потенциальных доноров [56].

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на множество выдвигаемых предположений о пользе использования гормонов щитовидной железы в терапии СН, их роль по-прежнему остается не до конца ясной. Наиболее актуальным является вопрос о подборе дозы и времени введения гормонов у пациентов с субклиническим гипотиреозом и ССЗ [42]. Более того, по-прежнему отсутствует единое мнение о том, какой из тиреоидных гормонов (Т3 или Т4) наиболее предпочтителен у пациентов с ССЗ. Оба гормона могут вводиться как в режиме монотерапии, так и в сочетании друг с другом. Также отсутствует возможность определения концентрации тиреоидных гормонов в миокарде желудочков без выполнения биопсии. Ряд исследователей предлагают использование ТТГ в качестве условного ориентира. Однако такой подход может быть

недостаточно точным ввиду непрерывного изменения концентрации тиреоидных гормонов в миокарде желудочков [57]. Наиболее перспективным считается поиск маркеров, отражающих внутрисердечный метаболизм гормонов щитовидной железы [42]. Также дальнейшего изучения требует анализ отдаленных результатов [57].

Ряд исследователей предпринимали попытки оценить роль тиреоидных гормонов в лечении пациентов с СН с сохранной фракцией выброса. К настоящему времени не предложено эффективных методов лечения данной патологии, однако тиреоидные гормоны имеют положительный эффект в отношении диастолической функции. Таким образом, предстоит изучить потенциальную роль тиреоидных гормонов в терапии СН с сохранной фракцией выброса [44]. Другими серьезными ограничениями терапии тиреоидными гормонами являются риск развития ятрогенного гипертиреоза [58] и, как следствие, его неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (укорочение систолы, увеличение количества предсердных экстрасистол, гипертрофия левого желудочка [59], фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии [60]), а также костную ткань (снижение плотности костной ткани, ускоренный остеопороз [58]). В исследованиях, анализирующих клинический профиль ТЗ у пациентов с СН, было показано, что препарат хорошо переносится, не вызывая при этом таких побочных эффектов, как аритмия, ишемия миокарда, нестабильность гемодинамики [42].

Следует также учитывать, что абсолютное большинство работ, посвященных применению тиреоидных гормонов, проведено на биологических моделях. Для более

глубокой оценки влияния данных агентов на сердечно-сосудистую систему требуются дальнейшие клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные экспериментальных и клинических исследований позволяют выдвинуть предположение, что терапия гормонами щитовидной железы способна улучшать клинический статус пациентов с ССЗ и показатели гемодинамики с минимальным риском развития осложнений, прежде всего, аритмий. Несмотря на воодушевляющие результаты экспериментальных работ, крупные интервенционные исследования по изучению применения тиреоидных гормонов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией не проводились. Одним из объяснений подобной ситуации может быть осторожность врачей в отношении риска развития проаритмогенных эффектов и возможности индукции ишемии/повреждения миокарда.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646–659. doi: 10.1161/circresaha.113.300268.
- Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39–55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
- Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. Clinical review: a review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3562–3571. doi: 10.1210/jc.2013-1315.
- Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. Clinical review: thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: a systematic review and synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4526–4534. doi: 10.1210/jc.2010-1052.
- Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1781–1796. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
- Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402.
- Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040–1049. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.
- Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev*. 2008;29(7):898–938. doi: 10.1210/er.2008-0019.
- Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation*. 1997;96(2):592–598. doi: 10.1161/01.cir.96.2.592.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501–509. doi: 10.1056/NEJM200102153440707.
- Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, et al. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. *J Clin Invest*. 2008;118(3):975–983. doi: 10.1172/JCI32824.
- Mourouzis I, Forini F, Pantos C, Iervasi G. Thyroid hormone and cardiac disease: from basic concepts to clinical application. *J Thyroid Res*. 2011;2011:958626. doi: 10.4061/2011/958626.
- Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider? *Heart Fail Rev*. 2011;16(1):79–96. doi: 10.1007/s10741-010-9185-3.
- Pingitore A, Nicolini G, Kusmic C, et al. Cardioprotection and thyroid hormones. *Heart Fail Rev*. 2016;21(4):391–399. doi: 10.1007/s10741-016-9545-8.
- Pol CJ, Muller A, Zuidwijk MJ, et al. Left-ventricular remodeling after myocardial infarction is associated with a cardiomyocyte-specific hypothyroid condition. *Endocrinology*. 2011;152(2):669–679. doi: 10.1210/en.2010-0431.
- Song Y, Li J, Bian S, et al. Association between low free triiodothyronine levels and poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9803851. doi: 10.1155/2018/9803851.
- Iervasi G, Molinaro S, Landi P, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1526–1532. doi: 10.1001/archinte.167.14.1526.
- Rajagopalan V, Zhang Y, Pol C, et al. Modified low-dose triiodo-L-thyronine therapy safely improves function following myocardial ischemia-reperfusion injury. *Front Physiol*. 2017;8:225. doi: 10.3389/fphys.2017.00225.
- Lesmana R, Sinha RA, Singh BK, et al. Thyroid hormone stimulation of autophagy is essential for mitochondrial biogenesis and activity in skeletal muscle. *Endocrinology*. 2016;157(1):23–38. doi: 10.1210/en.2015-1632.

21. Weltman NY, Ojamaa K, Schlenker EH, et al. Low-dose T3 replacement restores depressed cardiac T3 levels, preserves coronary microvasculature and attenuates cardiac dysfunction in experimental diabetes mellitus. *Mol Med*. 2014;20(1):302–312. doi: 10.2119/molmed.2013.00040.
22. Pantos C, Mourouzis I, Saranteas T, et al. Thyroid hormone improves postischaemic recovery of function while limiting apoptosis: a new therapeutic approach to support hemodynamics in the setting of ischaemia-reperfusion? *Basic Res Cardiol*. 2009;104(1):69–77. doi: 10.1007/s00395-008-0758-4.
23. Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, et al. Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics early after acute myocardial infarction in rats. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(2):333–339. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.004.
24. Wang B, Liu S, Li L, et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;226:1–10. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.039.
25. Pingitore A, Matorci F, Paggi P, et al. Usefulness of triiodothyronine replacement therapy in patients with ST elevation myocardial infarction and borderline/reduced triiodothyronine levels (from the THIRST study). *Am J Cardiol*. 2019;123(6):905–912. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.12.020.
26. Jabbar A, Ingoo L, Pearce S, et al. Thyroxine in acute myocardial infarction (ThyrAMI) – levothyroxine in subclinical hypothyroidism post-acute myocardial infarction: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:115. doi: 10.1186/s13063-015-0621-5.
27. Chen S, Shauer A, Zwas DR, et al. The effect of thyroid function on clinical outcome in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):217–226. doi: 10.1002/ehf.42.
28. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, et al. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):48–55. doi: 10.1016/j.jchf.2012.10.004.
29. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome. A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107(5):708–713. doi: 10.1161/01.cir.0000048124.64204.3f.
30. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3202–3211. doi: 10.1210/jc.2002-022013.
31. Chopra IJ, Wu SY, Tecu GN, Santini F. A radioimmunoassay for measurement of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate: studies in thyroidal and nonthyroidal diseases, pregnancy, and neonatal life. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(1):189–194. doi: 10.1210/jcem.75.1.1619009.
32. Duntas LH, Nguyen TT, Keck FS, et al. Changes in metabolism of TRH in euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(4):337–341. doi: 10.1530/eje.0.1410337.
33. Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(6):603–614. doi: 10.1530/eje.0.1380603.
34. Kimura T, Kanda T, Kotajima N, et al. Involvement of circulating IL-6 and its receptor in the development of euthyroid sick syndrome in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(2):179–184. doi: 10.1530/eje.0.1430179.
35. Kinugawa K, Yonekura K, Ribeiro RC, et al. Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2001;89(7):591–598. doi: 10.1161/hh1901.096706.
36. Liu Y, Redetzke RA, Said S, et al. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(5):H2137–H2143. doi: 10.1152/ajpheart.01379.2007.
37. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med*. 1996;101(5):461–467. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00281-1.
38. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;81(4):443–447. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00950-8.
39. Pingitore A, Galli E, Barison A, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1351–1358. doi: 10.1210/jc.2007-2210.
40. Holmager P, Schmidt U, Mark P, et al. Long-term L-triiodothyronine (T3) treatment in stable systolic heart failure patients: a randomised double-blind, cross-over, placebo-controlled intervention study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):931–937. doi: 10.1111/cen.12648.
41. Amin A, Chitsazan M, Taghavi S, Ardehshiri M. Effects of triiodothyronine replacement therapy in patients with chronic stable heart failure and low-triiodothyronine syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *ESC Heart Fail*. 2015;2(1):5–11. doi: 10.1002/ehf2.12025.
42. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010;122(4):385–393. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.917922.
43. Roos A, Links TP, Wolffenbuttel BH. Subclinical thyroid disease and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):119–121. doi: 10.1002/ehf.54.
44. Weltman NY, Pol CJ, Zhang Y, et al. Long-term physiological T3 supplementation in hypertensive heart disease in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(6):H1059–1065. doi: 10.1152/ajpheart.00431.2015.
45. Trivieri MG, Oudit GY, Sah R, et al. Cardiac-specific elevations in thyroid hormone enhance contractility and prevent pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(15):6043–6048. doi: 10.1073/pnas.0601072103.
46. Thomas TA, Kuzman JA, Anderson BE, et al. Thyroid hormones induce unique and potentially beneficial changes in cardiac myocyte shape in hypertensive rats near heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):H2118–2122. doi: 10.1152/ajpheart.01000.2004.
47. Kinugasa Y, Yamamoto K. Subclinical hypothyroidism as a new therapeutic target for patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78(6):1333–1334. doi: 10.1253/circj.14-0436.
48. Zhang Y, Dedkov EI, Lee B 3rd, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates atrial remodeling and reduces atrial fibrillation inducibility in a rat myocardial infarction-heart failure model. *J Card Fail*. 2014;20(12):1012–1019. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.10.003.
49. Khalife WI, Tang YD, Kuzman JA, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reverses ischemia and prevents myocyte loss and progressive LV dysfunction in hamsters with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2409–2415. doi: 10.1152/ajpheart.00483.2005.
50. Ranasinghe AM, Quinn DW, Pagano D, et al. Glucose-insulin-potassium and tri-iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced troponin I release after on-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I245–I250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000786.
51. Zhang JQ, Yang QY, Xue FS, et al. Preoperative oral thyroid hormones to prevent euthyroid sick syndrome and attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine*. 2018;97(36):e12100. doi: 10.1097/MD.00000000000012100.
52. Portman MA, Slee A, Olson AK, et al. TRICC Investigators. Triiodothyronine supplementation in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass (TRICC): a multicenter placebo-controlled randomized trial: age analysis. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S224–S233. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.926394.
53. Wicomb W, Boyd ST, Cooper DK, et al. Ex vivo functional evaluation of pig hearts subjected to 24 hours preservation by hypothermic perfusion. *S Afr Med J*. 1981;60(6):245–248.
54. Novitzky D, Mi Z, Sun Q, et al. Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation*. 2014;98(10):1119–1127. doi: 10.1097/TP.0000000000000187.
55. Cooper LB, Milano CA, Williams M, et al. Thyroid hormone use during cardiac transplant organ procurement. *Clin Transpl*. 2016;30(12):1578–1583. doi: 10.1111/ctr.12860.
56. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28–29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation*. 2002;106(7):836–841. doi: 10.1161/01.cir.0000025587.40373.75.
57. Gerdes AM. Restoration of thyroid hormone balance: a game-changer in the treatment of heart failure? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(1):H1–10. doi: 10.1152/ajpheart.00704.2014.
58. Nuovo J, Ellsworth A, Christensen DB, Reynolds R. Excessive thyroid hormone replacement therapy. *J Am Board Fam Pract*. 1995;8(6):435–439.
59. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(2):334–338. doi: 10.1210/jcem.77.2.8345037.
60. Tribulova N, Knezi V, Shainberg A, et al. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. *Vasc Pharmacol*. 2010;52(3–4):102–112. doi: 10.1016/j.vph.2009.10.001.

Рукопись получена: 06.06.2020. Одобрена к публикации: 06.07.2020. Опубликовано online: 10.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Губаева Диляра Наилевна [Diliara N. Gubaeva, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3922-2869>; eLibrary SPIN: 3431-3323; e-mail: gubaevadn@gmail.com

Борисов Даниил Валерьевич [Daniil V. Borisov, MD]; e-mail: dborisov.md@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1850-5256>; eLibrary SPIN: 6870-4989.

Праскурничий Евгений Аркадьевич, д.м.н., профессор [Evgeniy A. Praskurnichiy, MD, PhD, Professor]; e-mail: praskurnichey@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>; eLibrary SPIN: 5628-1986.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Борисов Д.В., Губаева Д.Н., Праскурничий Е.А. Использование гормонов щитовидной железы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 6–14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12471>

TO CITE THIS ARTICLE:

Borisov DV, Gubaeva DN, Praskurnichiy EA. The use of thyroid hormones in treatment of cardiovascular diseases: a literature review. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):6–14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12471>