

**ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ
ТИРЕОТОКСИКОЗЕ**

Бабенко А.Ю.

*ФГУ «ФЦ сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова Минздравсоцразвития»РФ,
Санкт-Петербург, ул.Аккуратова д.2
Тел. +7-812-702-55-95
E-mail: alina_babenko@mail.ru*

Резюме. В статье представлены результаты изучения характера геометрии сердца и сосудов при тиреотоксикозе. Описаны типичные варианты геометрии миокарда левого желудочка, уточнены факторы, влияющие на ее формирование. Выявлен параллелизм между изменениями геометрии сердца и сосудов. Оценена жесткость сосудистой стенки при тиреотоксикозе, проведен анализ факторов, влияющих на этот параметр. Показано, что жесткость сосудистой стенки при тиреотоксикозе увеличена, и это увеличение не зависит от возраста и ЧСС. При динамической оценке данных в процессе лечения выявлены параметры, играющие предикторную роль в формировании тех или иных изменений геометрии.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, ремоделирование миокарда левого желудочка, геометрия левого желудочка, ремоделирование сосудов, жесткость сосудистой стенки

**RELATIONSHIP OF REMODELING OF HEART AND VESSELS AT
THYREOTOXICOSIS**

*Babenko A.Y
Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology,
Russia, Saint-Petersburg, Ul. Akkuratova, 2
phone +7-812-702-55-95
E-mail: alina_babenko@mail.ru*

Abstract. In article the results of studying of character geometry hearts and vessels at thyreotoxicosis are presented. Typical variants of remodeling a left ventricular myocardium are described, the factors influencing on their formation are specified. Parallelism between changes of geometry of heart and vessels is revealed. Arterial rigidity at thyreotoxicosis is estimated, the analysis of the factors influencing this parameter is lead. We have revealed increase of arterial rigidity in thyreotoxicosis and this parameter had not correlation with age and rate heart. At a dynamic estimation of data during treatment the parameters playing the important role in formation of those or other changes of geometry are revealed.

Key words: thyreotoxicosis, remodeling a left ventricular myocardium, geometry of left ventricle, arterial remodeling, arterial rigidity

Введение

Тиреотоксикоз является достаточно часто встречающимся синдромом и, по данным Уикгемского исследования диагностируется у 2% женщин и 0,2% мужчин в регионах с нормальным потреблением йода [1].

Наиболее серьезное осложнение тиреотоксикоза - тиреотоксическая кардиомиопатия (ТКМП). Этим термином определяют поражение миокарда с его дисфункцией на фоне тиреотоксикоза (ТТ) [2].

Выраженность ТКМП зависит от таких факторов как возраст, длительность тиреотоксикоза, уровень гормонов, сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Основными проявлениями ТКМП являются: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), дилатация полостей сердца, фибрилляция предсердий (ФП), развитие сердечной недостаточности (СН), легочная гипертензия, диастолическая дисфункция.

Вопрос о том, какой тип ремоделирования миокарда ЛЖ характерен для ТКМП до конца не разрешен. Учитывая, что при тиреотоксикозе снижено периферическое сосудистое сопротивление и, соответственно, имеется перегрузка объемом ЛЖ, можно ожидать развития эксцентрического варианта ГЛЖ, типичного для объемной перегрузки. Между тем, в литературе встречаются данные о выявлении при ТТ нормальной геометрии [3] и концентрического ремоделирования [4], а также гипертрофии миокарда – как эксцентрической [3], так и концентрической [5].

Периферические сосуды также подвергаются влиянию тиреоидных гормонов (ТГ). Гормоны щитовидной железы понижают общее периферическое сопротивление (ОПС), оказывая сосудорасширяющее действие непосредственно через гладкомышечные клетки сосудов [6] или через эндотелиальную (эндотелий-зависимую) секрецию сосудорасширяющих веществ, типа оксида азота или других эндотелиальных факторов [7, 8]. В поддержку важности периферических эффектов гормонов щитовидной железы служит наблюдение, что уменьшение ОПС является одной из самых ранних сердечно-сосудистых реакций на воздействие ТГ. Системное сосудистое сопротивление (СССП) может уменьшиться на 50-70 %, приводя к увеличению кровотока в коже, мышцах, печени и сердце. [9]. В эксперименте на животных было показано, что при назначении ТГ уменьшение ОПС развивается быстро и выявляется раньше изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) или сократимости миокарда. [10] Снижение ОПС ведет к снижению

артериального давления (АД), и, в свою очередь, вызывает увеличение ЧСС, ударного объема (УО), сердечного выброса и систолической функции. Эти эффекты приводят к систолической гипертензии, увеличению сократимости желудочков и гипертрофии миокарда. Повышение систолического и снижение диастолического давления формирует высокое пульсовое давление, которое, как известно, ассоциировано с повышением жесткости сосудов и представляет собой важнейший параметр гемодинамики [11]. Исследования последнего десятилетия убедительно продемонстрировали неблагоприятное прогностическое значение высокого ПД и повышения жесткости стенок артерий в увеличении риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [12-14] в общей популяции. ТТ, как отмечено выше, сопровождается повышением пульсового давления и, в тоже время, имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что даже радикально пролеченный ТТ повышает сердечно-сосудистую смертность, в наибольшей степени по причине развития ишемического инсульта [15-20].

В многочисленных исследованиях, изучавших ремоделирование ССС при таких заболеваниях как ИБС, ГБ, продемонстрировано, что ремоделирование миокарда и сосудов происходит синергично и тесно взаимосвязано. При тиреотоксикозе характер ремоделирования миокарда активно изучается в последние годы, но до конца не определен [3,4,5]. В тоже время, характер ремоделирования крупных сосудов, в частности сонных артерий при тиреотоксикозе и характер взаимосвязи ремоделирования сердца и сосудов изучены недостаточно. Исследования жесткости сосудистой стенки при тиреотоксикозе носят единичный характер и свидетельствуют о ее повышении [21, 22]. Взаимосвязь ее с ремоделированием сердца и сосудов при тиреотоксикозе также мало изучена.

Целью настоящей работы явилось изучение взаимосвязей между ремоделированием миокарда и сосудов при тиреотоксикозе.

Материалы и методы

Пациенты: было обследовано 143 пациента с клиническим тиреотоксикозом (болезни Грейвса (20 мужчин, 123 женщины). отвечающих следующим критериям:

- 1) Возраст 20-55 лет; 2) Доказанный тиреотоксикоз болезни Грейвса на момент первого обследования; 3) Отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных вызвать стойкие изменения ЭхоКГ параметров; 4) Согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования:

•1-е обследование: На момент первого обследования пациенты не получали никакой терапии. Обследование включало оценку клинических параметров (ЧСС, АД), уровня тиреоидных гормонов (ТГ) и тиротропина (ТТГ), ЭхоКГ, обследование СА (диаметр, КИМ).

Затем, всем больным была назначена терапия мерказолилом в стартовой дозе 30 мг/сут с ее уменьшением после достижения эутиреоза (в среднем через 3 недели после начала лечения) до поддерживающей 10-15 мг/сут. Первые три недели пациенты получали β -блокаторы (метопролол), в средней дозе 100 мг/сут.

•2-е обследование проводилось через 3-5 недель при достижении нормализации уровня ТГ и включало оценку клинических параметров (ЧСС, АД), уровня ТГ;

•3-е обследование проводилось через год от начала лечения на фоне стойкого эутиреоза и продолжающейся терапии и включало оценку клинических параметров (ЧСС, АД), уровня ТГ и ТТГ, ЭхоКГ, исследование СА (диаметр, КИМ).

Клинические параметры выборки приведены в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с тиреотоксикозом

Параметр	$M \pm \sigma$	Пределы колебаний
Возраст, лет	42,5 $\pm$ 0,74	19-55
Длительность заболевания, мес.	50,5 $\pm$ 6,3	2-400
Длительность тиреотоксикоза, мес.	18,3 $\pm$ 1,76	2-120
Пол (М/Ж)	20/123	
ЧСС, уд/мин	98,8 $\pm$ 1,86	53-150
АДс/АДд, мм рт ст.	131 $\pm$ 1,54/77,2 $\pm$ 0,88	90/60-165/100
Т3 св., пмоль/л	15,5 $\pm$ 1,05	7-46,1
Т4 св., пмоль/л	43,3 $\pm$ 2,17	15,4-154,3
ТТГ, мМЕ/л	0,04 $\pm$ 0,004	0-0,3

Методы обследования:

Уровень ТГ и ТТГ в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом (норма: трийодтиронин свободный (Т3св) - 2,23-5,35 пмоль/л, тироксин свободный (Т4св) -9,14-23,81 пмоль/л, ТТГ-0,47-4,64 мМЕ/л).

ЭхоКГ выполнялось на аппарате Vingmed CFM-800 (GE, США), датчик 3,25 МГц, сканирование структур сердца проводилось в стандартных эхокардиографических позициях. Толщины стенок и размеры полости левого желудочка (ЛЖ) определялись в парастернальном продольном сечении левого желудочка в М-режиме. Масса миокарда вычислялась по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977). Все измерения осуществлялись на протяжении не менее 3х сердечных циклов, а затем усреднялись. В

исследование не включались больные, имеющие сегментарные нарушения сократимости. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по формуле: $MЛЖ = 1,04 \{ (ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ)^3 \} - \{ КДРЛЖ \}^3 - 13,6$ г, где МЛЖ – масса левого желудочка, 1,04 – коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка. Индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела, определяемая по формуле D. Dubois (1975) (за ГЛЖ принимались значения ИМЛЖ более 96 г/м² у женщин, более 115 г/м² – у мужчин, согласно рекомендациям ASE 2005 г.[23]). Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка определялась следующим способом: $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$. За повышение ОТС принимались значения $\geq 0,45$. Для выделения типов геометрии ЛЖ использовалась классификация G. Ganau 1992 года, согласно которой выделяют 4 варианта ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (НГ) – нет гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), $ОТС < 0,45$; эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) – есть ГЛЖ, $ОТС < 0,45$, концентрическое ремоделирование (КР) – нет ГЛЖ, $ОТС \geq 0,45$; концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) – есть ГЛЖ, $ОТС \geq 0,45$.

Оценка сонных артерий ультразвуковым методом осуществлялись по стандартному протоколу на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Измерения производились в конце диастолы. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli [24] и Salonen [25]. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом (tunica intima), а вторая – прослойку коллагена по краю адвентиции (tunica adventicia). В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12-ти измерений. За повышение толщины КИМ принимались значения более 0,8 и менее 1,3 [Zanchetti A. et al., 1996]. Локальные утолщения более 1,3 считались свидетельством присутствия атеросклеротической бляшки. Диаметр общей сонной артерии оценивался в конце систолы и диастолы как расстояние интима-интима.

Для оценки региональной жесткости сосудов использовался наиболее часто и давно применяемый неинвазивный метод – измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). СРПВ между сонной и бедренной артерией (каротидно-фemorальная СРПВ (СРПВ_{кф})) считается «золотым стандартом» оценки ригидности (жесткости) аорты. Принцип метода заключается в регистрации двух пульсовых волн на

различных участках с известным расстоянием (Д), измерении времени транзита (Т) от начала подъема первой волны на ближайшем участке до начала второй волны в дистальном конце артериальных сосудов, расчете СРПВ как Д/Т. В качестве сравнения использовали расчетные возрастные нормы СРПВ для данных артерий. Нормальной для аорты является СРПВ от 4 до 6 м/с.

Статистическая обработка, корреляционный и многофакторный анализ данных выполнялся на компьютере Toshiba, Portege 7200 с использованием программ «Exel 2000», «STATISTICA», версия 6.0. Критический уровень значимости в данном исследовании принимался $\leq 0,05$.

Результаты

Результаты оценки состояния сосудов у обследованных больных с тиреотоксикозом представлены в таблице 2.

Таблица 2

Состояние крупных сосудов по данным ультразвукового исследования высокого разрешения сонных артерий у обследованных больных с тиреотоксикозом

Параметр	М $\pm$ σ (n=143)	Пределы колебаний
Диаметр левой ОСА, диастолический, мм	6,7 $\pm$ 0,07	4,7-10,6
Диаметр правой ОСА, диастолический, мм	6,71 $\pm$ 0,06	4,7-10,6
Толщина КИМ, мм слева	0,52 $\pm$ 0,028	0,3-0,9
Толщина КИМ, мм справа	0,54 $\pm$ 0,037	0,3-0,9
Число (доля,%) больных с утолщением КИМ более 0,8, наличие бляшек	5 (3,5%)	
СРПВкф, м/с	7,5 $\pm$ 0,60	3,5-22,4
Число (доля) больных с увеличением СРПВкф более 6 м/с	64 (44,8%)	
Число (доля) больных с увеличением СРПВкф более 12 м/с	20 (14%)	

Среди обследованных 143 пациентов достаточно редко отмечалось утолщение КИМ (5 чел. -3,5%), у 3 из них была ГЛЖ (60%). Отметим, что большинство больных с утолщением КИМ имели возраст старше 50 лет, что свидетельствует в пользу того, что данные изменения в сосудах развились в период до развития тиреотоксикоза и не ассоциированы с этим заболеванием. В пользу этого положения косвенно говорит и

выявленная сильная корреляционная связь между толщиной КИМ и возрастом ($n=133$, $r=0,45$, $p=0,0001$)(рис.1).

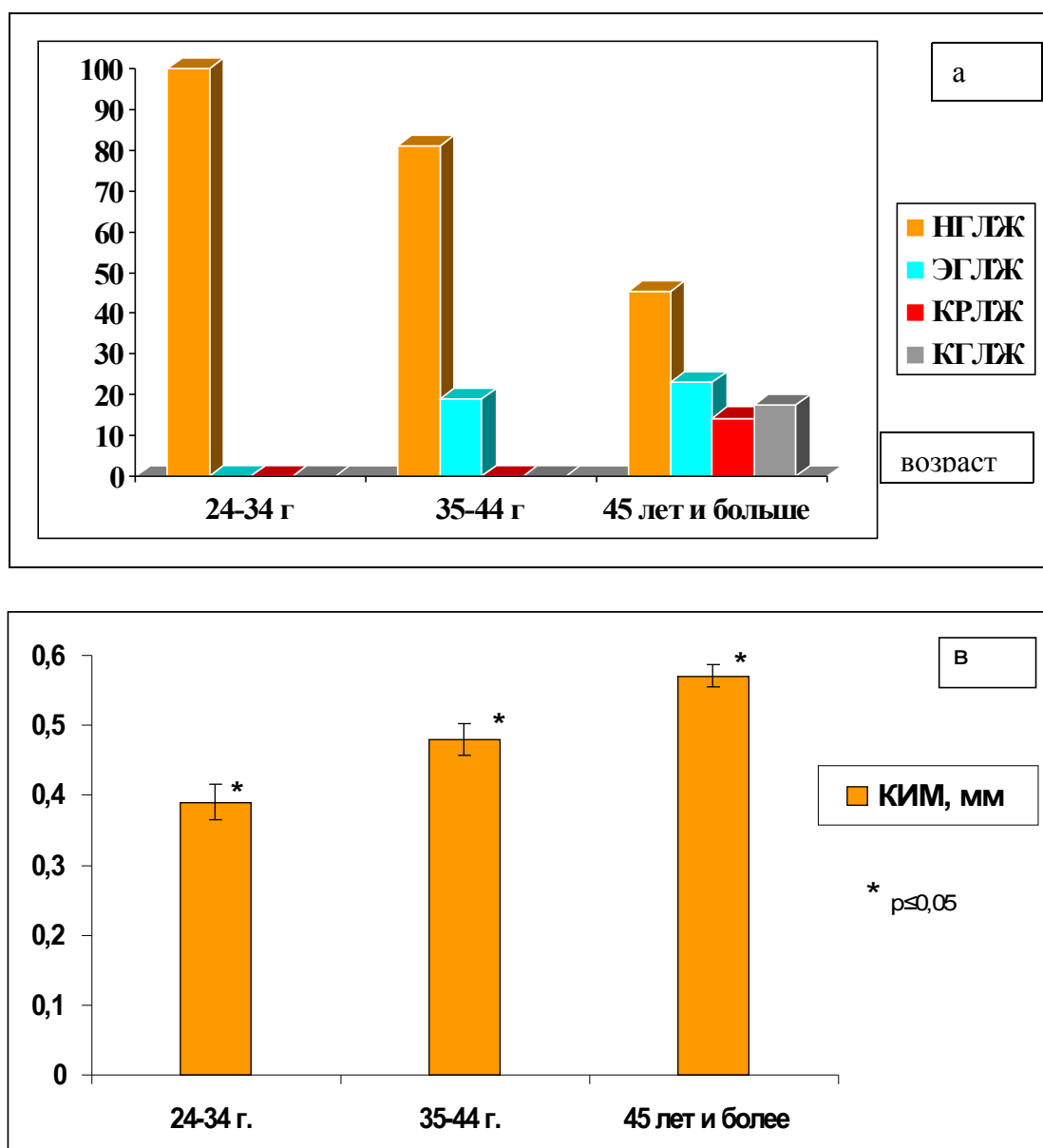


Рис.1 Влияние возраста на ремоделирование сердца (а) и сосудов (б)

Достоверные корреляционные связи между толщиной КИМ и параметрами, характеризующими основное заболевание (длительность тиреотоксикоза, уровень тиреоидных гормонов, титр антител к рецептору ТТГ), отсутствовали. Слабая взаимосвязь была выявлена между длительностью тиреотоксикоза и диаметром СА ($n=134$, $r=0,25$, $p=0,005$). Уровень АД и толщина КИМ до начала лечения достоверно не коррелировали между собой, однако между уровнем АД как систолического, так и диастолического до

начала лечения и толщиной КИМ при годовом контроле имелась достоверная корреляционная зависимость АД ($n=125$, $r=0,41$, $p=0,005$).

Также было проанализировано состояние сонных артерий в группах больных с различными вариантами ремоделирования сердца (табл.3). Из таблицы следует, что большинство больных (66,4%) сохраняло нормальную геометрию ЛЖ. Из патологических вариантов ремоделирования чаще всего встречалась ЭГЛЖ (18,2%). Концентрические варианты ремоделирования встречались редко: КГЛЖ у 8,4%, а КР у 7%. ОТС ЛЖ отчетливо коррелировала с возрастом больных ($r=0,33$, $p=0,0001$) и концентрические варианты встречались только в группе среднего возраста (45 лет и старше (ВОЗ (1963 г)) (рис.1а).

Таблица 3

Состояние сонных артерий у больных с различным типом ремоделирования левого желудочка

Показатель	НГ ($n=95$)	КГЛЖ ($n=12$)	ЭГЛЖ ($n=26$)	КР ($n=10$)
ИММЛЖ, г/м ²	90,6±1,56	133,9±7,46**	133,4±3,9**	98,6±4,8
Толщина КИМ**, мм	0,5±0,016	0,62±0,025*	0,59±0,025*	0,62±0,03*
Диаметр СА**, см	0,67±0,007	0,74±0,03**	0,71±0,01*	0,68±0,02
СРПВкф, м/с	5,2±0,36	6,2±0,63*	6,1±0,54*	5,3±0,91

*– $p<0,001$ в сравнении с группой нормальной геометрии;

** - так как эти показатели были больше справа во всех группах, а достоверность различий была аналогичной, в таблице даны значения для артерий справа

Толщина КИМ была достоверно больше в группах больных с ГЛЖ, как концентрической, так и эксцентрической. В этих же группах был достоверно больше диаметр СА и жесткость сосудистой стенки. При проведении корреляционного анализа, была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между диаметром СА и параметрами, характеризующими ремоделирование ЛЖ (абсолютные толщины стенок, диаметр полости ЛЖ): ТЗСЛЖ ($n=97$, $r=0,26$, $p=0,009$), ТМЖП ($n=97$, $r=0,32$, $p=0,003$), ДЛЖ ($n=96$, $r=0,32$, $p=0,002$), ИММЛЖ ($n=99$, $r=0,33$, $p=0,0001$). Также сильная взаимосвязь имелась между диаметром СА и диаметром полости ПЖ ($n=109$, $r=0,41$, $p=0,0001$).

Обращает на себя внимание, что абсолютная толщина стенок ЛЖ, прежде всего ТЗСЛЖ через год от начала терапии оказалась взаимосвязанной как с толщиной КИМ ($n=89$, $r=0,31$, $p=0,002$), так и с диаметром СА ($n=90$, $r=0,42$, $p=0,0001$) до начала терапии.

Обсуждение

Отличием данного исследования от проводимых ранее явилась параллельная оценка ремоделирования сосудов и сердца, что ранее не выполнялось на подобной выборке пациентов с тиреотоксикозом. Это дало возможность изучить взаимосвязь ремоделирования сердца и сосудов при данной патологии.

В изученной выборке у большинства больных сохранялась нормальная геометрия сердца. Типичным вариантом патологического ремоделирования при тиреотоксикозе являлась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, а развитие концентрических форм ремоделирования (КГЛЖ и КРЛЖ) отмечалось у пациентов среднего возраста. Ремоделирование артерий протекало синергично с ремоделированием миокарда – по мере увеличения диаметра полостей ЛЖ и ПЖ диаметр СА также увеличивался, а КИМ был достоверно толще у лиц с ГЛЖ. Диаметр сонных артерий также был больше в группах больных с ГЛЖ, как концентрической, так и эксцентрической. Также в этих группах была достоверно выше жесткость сосудистой стенки. Складывается впечатление о более выраженном изменении указанных параметров в группе больных с КГЛЖ, но отличия от группы с ЭГЛЖ были недостоверны.

В целом среди пациентов с ДТЗ была выявлена низкая распространенность утолщения КИМ. Не было выявлено связи между толщиной КИМ и уровнем АД до начала лечения, но отмечалась отчетливая взаимосвязь между уровнем АД до лечения и толщиной КИМ при годовом контроле. Таким образом, уровень АД играл определенную предикторную роль: чем выше был уровень АД до лечения, тем большей оказывалась толщина КИМ при годовом контроле. Взаимосвязи между толщиной КИМ и уровнем тиреоидных гормонов или антител к рецептору ТТГ не было выявлено. Для других патологий, в частности для АГ (Cuspidi С. с соавторами (2001)) к числу факторов, влияющих на толщину КИМ, были отнесены АДс, ЧСС, ИМТ и возраст старше 60 лет, а также курение. В нашем исследовании достоверной связи с курением не обнаружено, что может быть объяснено относительно небольшим процентом курящих больных в связи с абсолютным преобладанием в группе обследованных женщин. Наиболее значимой детерминантой, влияющей на толщину КИМ, оказался возраст, что свидетельствует в пользу того, что увеличение толщины КИМ является мало специфичными для тиреотоксикоза. Важным представляется отсутствие четкой взаимосвязи СРПВкф и ЧСС. В работах других исследователей отмечалось, что увеличение ЧСС ассоциировано с повышением СРПВкф [25]. Отсутствие взаимосвязи между этими параметрами свидетельствует в пользу того, что тахикардия при тиреотоксикозе не является основной причиной увеличения СРПВкф. Еще одной особенностью изученной выборки явилось

отсутствие нарастания жесткости с возрастом. В тоже время, между жесткостью сосудистой стенки и развитием ГЛЖ отмечена четкая взаимосвязь, описанная ранее при других патологиях. Таким образом, увеличение жесткости сосудистой стенки при тиреотоксикозе является независимым от возраста и ЧСС проявлением, генез которого требует дальнейшего изучения.

Полученные данные свидетельствуют, что при тиреотоксикозе проявления ремоделирования сонных артерий тесно связаны с выраженностью и характером ремоделирования сердца. Характер ремоделирования сердца и сосудов также зависит от возраста больных. В изученной когорте больных концентрические варианты геометрии ЛЖ (КГЛЖ и КРЛЖ) и утолщение КИМ встречались лишь у больных среднего возраста и не зависели от уровня гормонов и длительности заболевания, что свидетельствует о том, что данные изменения мало специфичны для тиреотоксикоза и носят возрастной характер.

Литература:

1. Tunbridge W., Evered D., Hall R. The spectrum of thyroid disease in the community: the Wickham survey. // Clin Endocr. - 1977. - Vol. 7. - P. 481-489.
2. Riis A. L., Gravholt C. H., Djurhuus C. B. et al. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism. // J Clin Endocrinol Metab. - 2002. - Vol. 87. - P. 4747-4753. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 841-842.
3. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях 1989 г. 264 с. Л:Медицина, стр. 62-108.
4. Арипов М. А., Свириденко Н. Ю., Тугеева Э. Ф., Бузиашвили Ю. И.. Ремоделирование левого желудочка у больных тиреотоксикозом. // Проблемы эндокринологии 2009 - №4 – с.25-30.
5. Donatelli M, Assennato P, Abbadi V et al. Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study.// Int J Cardiol. 2003. – Vol.90 - P.159–164.
6. Ishikawa T., Chijiwa T., Hagiwara M. et al. Thyroid hormones directly interact with vascular smooth muscle strips// Molecular Pharmaceutics. – 1989. - Vol.35. – P.760–765.
7. Scivoletto R., Fortes Z.B. & García-Leme J. Thyroid hormones and vascular reactivity: role of the endothelial cell// European Journal of Pharmacology. – 1986. - Vol.129. – P.271–278.

8. Bössemaker E., Popp R., Fisslthaler B. et al. Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery// Cardiovascular Research. – 2003. – Vol.59. – P.181–188.
9. Klein I., Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart// Endocrinology and Metabolism Clinics North.Am. – 1998. – Vol.27, № 1. – P.51-62.
10. Toft A., Boon N. Thyroid disease and the heart// Heart. – 2000. - Vol.84. – P.455-460.
11. Laurent S., Beaussier H., Collin C., Boutouyie P. Large artery damage in hypertension (Повреждение крупных артерий при гипертензии).//Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16, №2. - стр.115-125.
12. Hansen T., Staessen J., Torp-Redersen C. et al. Ambulatory arterial stiffness index predict stroke in a general population. // J Hypertens. – 2006. -Vol. 24, № 11. – P. 2347-2352.
13. Harloff A., Strecker C., Reinhard M. et al Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaque in patients with ischemic stroke // Stroke. – 2006. – Vol. 37, № 11. – P. 3708-3713.
14. Oren A., Vos L.E., Uiterwaal C.S. et al. Aortic stiffness and carotid intimal-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? // Eur J Clin Invest. – 2003. – Vol. 33. – P. 949-954.
15. Proskey AJ, Saksena F, Towne WD. Myocardial infarction associated with thyrotoxicosis// Chest. – 1971. - № 72. – P.109–113.
16. Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M.C. et al. Mortality after the Treatment of Hyperthyroidism with Radioactive Iodine// N.Engl. J. Med. – 1998. – Vol.338, № 11.– P.712-718.
17. Flynn R.W.V., McDonald T.M., Jung R. T. et al. Mortality and Vascular Outcomes in Patients Treated for Thyroid Dysfunction// J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. - Vol.91. – No 6. – P.2159-2164.
18. Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M.C. Thyroid Function and Mortality in Patients Treated for Hyperthyroidism// JAMA. – 2005. – Vol. 294. - №1. - P.71-80.
19. Vanderpump M. Cardiovascular and Cancer Mortality after Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism// J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. - Vol. 92. - No 6. – P.2033-2035.
20. Sheu J-J, Kang J-H, Lin H-C. Lin H-C. Hyperthyroidism and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults// Stroke. – 2010 – Vol.41. - P.961-966.

21. Czarkowski M, Hilgertner L, Powalowski T, Radomski D. The stiffness of the common carotid artery in patients with Graves' disease.// Int Angiol. – 2002 - Vol.21(2) – P.152-7.
22. Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, Lombardi G, Biondi B. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade.// Eur J Endocrinol.- 2004. - Vol.150 – P.757–762
23. Lang RM, Biering M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American of Society Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology.//J Am Soc Echocardiogr. – 2005. - Vol.18. – P.1440-63.
24. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. //Circulation.- 1993 - Vol.87(3). – P.1156–1165.
25. Pignoli P, Longo T: Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging.// J Nucl Med Allied Sci. – 1988. - Vol.32. – P.166 –173.