

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616.12-008.46-06

**Влияние заместительной гормональной терапии
в случае кардиальной коморбидности при гипотиреозе***А. Н. Сумин¹, А. С. Анкудинов², А. М. Рахаман³*¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Российская Федерация, 650002, Кемерово, Сосновый бул., 6² Иркутский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 664001, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1³ Керальский институт медицинских наук, Индия, 695029, Керала, Тривандрум, п/о Анаяра, 1

Для цитирования: Сумин А. Н., Анкудинов А. С., Рахаман А. М. Влияние заместительной гормональной терапии в случае кардиальной коморбидности при гипотиреозе // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 3. С. 194–204.

<https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.301>

Изучение особенностей течения сердечно-сосудистой патологии на фоне других заболеваний (коморбидности) на сегодняшний день считается актуальным направлением. Малоизученной ассоциацией является оценка влияния гипотиреоза на сердечно-сосудистую патологию, в особенности роль заместительной гормональной терапии. Тем не менее гипотиреоз достаточно часто комбинируется с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. По данным исследований, гипотиреоз ассоциирован с нарушением показателей липидограммы, ухудшением параметров коронарного кровотока, повышением уровня артериального давления, задержкой жидкости, снижением эффективности антигипертензивной терапии, более высокой частотой развития аритмий, в частности с фибрилляцией предсердий. Имеются данные об ассоциации гипотиреоза с провоспалительными цитокинами. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, по данным проспективных исследований, наблюдается более высокая частота случаев смертельных исходов и случаев регоспитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Актуальным направлением является роль L-тироксина в течении сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются данные о положительном влиянии L-тироксина на показатели липидного обмена и частоту развития аритмий. Однако конкретных рекомендаций, касающихся критериев без-

опасности, оптимальных дозировок, для ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией не разработано.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипотиреоз, L-тироксин.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются широко распространенной группой патологий. Наиболее распространенными ССЗ являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как закономерный исход вышеуказанных патологий. Каждый год от сердечно-сосудистых заболеваний в Европе умирает 1,5 млн человек, в Российской Федерации — 1 млн [1]. Основная причина в структуре ССЗ — ишемическая болезнь сердца, а именно острый инфаркт миокарда. По современным представлениям, ИБС — это поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Морфологически это обусловлено атеросклерозом. Течение ИБС может быть модифицировано изменениями образа жизни, фармакологической терапией и реваскуляризацией, что приводит к длительной стабилизации или регрессу заболевания [2–3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, на начало 2020 г. в мире зарегистрировано 1,13 млрд пациентов с артериальной гипертензией [4]. За последние несколько десятилетий накоплено существенное количество данных, указывающих на роль данной патологии в ухудшении качества жизни пациентов, инвалидизации и прогнозе. Осложнения АГ оказывают существенное влияние на показатели смертности.

Закономерным исходом длительно существующей АГ и ИБС является развитие хронической сердечной недостаточности. Ключевыми факторами в отношении прогнозирования исходов у пациентов с АГ, ИБС и ХСН являются: приверженность к медикаментозной терапии, курение, избыточный вес, а также сопутствующая коморбидная патология. Накоплено существенное количество данных об ухудшении течения АГ, ИБС и ХСН при ассоциации с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, анемией и другими заболеваниями [4–5]. Данные состояния достоверно ухудшают прогноз сердечно-сосудистой патологии и качество жизни. Меньше информации имеется об особенностях ССЗ, протекающих на фоне патологии щитовидной железы, патологии опорно-двигательного аппарата, заболеваний печени и крови.

В данной статье обсуждается влияние первичного гипотиреоза и заместительной гормональной терапии с использованием L-тироксина на течение наиболее распространенных ССЗ, таких как ИБС, АГ и ХСН.

Представлен несистематический обзор отечественных и зарубежных литературных источников по исследуемой теме, который проводился с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием ключевых слов: артериальная гипертензия (arterial hypertension), ишемическая болезнь сердца (ischemic heart disease), хроническая сердечная недостаточность (chronic heart failure), гипотиреоз (hypothyroidism), L-тироксин (L-thyroxine), а также их комбинаций. Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах,

оригинальных исследованиях, метаанализах. Всего проанализировано 70 источников, 40 из которых включены в обзор. Глубина поиска составила 18 лет. Годы поиска — 2005–2023.

Действие гормонов щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему

Гормоны щитовидной железы регулируют важные физиологические механизмы, влияющие на состояние и функционирование сердечно-сосудистой системы. Выделяют три основных эффекта влияния гормонов щитовидной железы на регуляцию сердечно-сосудистой системы: ядерный (прямой) — регуляция генов мишеней, внеядерный — влияние гормонов на ионные каналы в клеточной мембране кардиомиоцитов, и экстракардиальный — регуляция параметров периферического кровообращения, сократимости миокарда. Все они тесно связаны между собой. Экспрессия генов, обусловленная активацией гормонов щитовидной железы, регулирует транспорт калиевых, натриевых, кальциевых ионов, способствует формированию и проведению импульса по проводящей системе сердца. Гормоны щитовидной железы участвуют в индукции фосфатидилинозитол-3-киназы, регулирующей выработку оксида азота, контролирующего периферическое сопротивление сосудов [6].

Гормоны щитовидной железы оказывают регуляторное воздействие на общее периферическое сопротивление сосудов, общее сопротивление, частоту сердечных сокращений и параметры сократимости левого желудочка, артериальное давление [7–8].

Тиреоидные гормоны принимают участие в регуляции синтеза липидов. Триiodтиронин (Т3) стимулирует 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза) и белок, связывающий стеролрегуляторные элементы ДНК (SREBP2). Данный белок и Т3 активируют транскрипцию гена, связывающегося с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП). Также гормоны щитовидной железы ингибируют синтез общего холестерина и оказывают протективное действие при окислении ЛПНП [9]. Таким образом, любое нарушение баланса гормонов щитовидной железы может приводить к нарушениям липидного профиля. В современных источниках накоплено значительное количество информации об особенностях течения сердечно-сосудистых патологий на фоне гипертиреоза.

Артериальная гипертония и гипотиреоз

Распространенность АГ при гипотиреозе, по оценкам разных авторов, составляет от 10 до 50% [10]. Актуальность изучения данной ассоциации объясняется широким распространением артериальной гипертонии, а также гипотиреоза в субклинической форме. По данным литературных источников, ухудшение течения АГ на фоне нарушений гормонального обмена в щитовидной железе объясняется несколькими патогенетическими механизмами. Также имеется информация о рефрактерности принимаемой терапии у пациентов с АГ при гипотиреозе [11–12]. Особенную актуальность имеет изучение течения АГ на фоне гипотиреоза у пожилых больных.

Механизмы дестабилизации уровня артериального давления (АД) при гипотиреозе активно изучаются. Повышение АД при гипотиреозе заключается в повышении сосудистого тонуса, что обусловлено гемодинамической реакцией ввиду уменьшения минутного объема крови, а также повышением периферического сосудистого сопротивления, которое увеличивается при гипотиреозе за счет отека и уменьшения эластичности сосудистой стенки [13]. На фоне дисбаланса гормонов при гипотиреозе происходит задержка ионов Na и воды, что, в свою очередь, объясняется ростом концентрации гликозамингликанов и вазопрессина (а также уменьшением выработки оксида азота) и уровня натрийуретического пептида [14]. Еще одним механизмом развития АГ у пациентов с гипотиреозом является гиперальдостеронемия, которая является результатом нарушений работы коры надпочечников. Дисбаланс тиреоидных гормонов приводит к повышенной секреции тиреотропин-релизинг-гормона, а также кортизола [15]. По данным исследований, у пациентов с АГ и гипотиреозом наблюдаются более высокие средние значения уровней артериального давления. Несмотря на регулярный прием антигипертензивной терапии, у пациентов с АГ и гипотиреозом отмечается более высокая распространенность ночной гипертонии, выраженные изменения морфологии миокарда левого желудочка [16]. По данным А.Р.Волковой и соавт., повышение концентрации ТТГ коррелирует с уровнем АД [17].

Ишемическая болезнь сердца и гипотиреоз

На сегодняшний день накоплено значительное количество информации о существенной роли гипотиреоза в развитии ИБС. В первую очередь, стоит выделить нарушение липидного обмена при гипотиреозе. Трийодтиронин индуцирует процесс синтеза ГМГ-КоА-редуктазы, которая регулирует первый этап синтеза холестерина. В свою очередь, Т3 регулирует работу рецепторов ЛПНП, а именно активность генов. Гормоны щитовидной железы контролируют трансформацию холестерина в желчные кислоты. Установлено, что Т3 регулирует выработку холестерин-7-альфа-гидроксилазы, которая отвечает за распад холестерина. Закономерно, что уменьшение концентрации Т3 ассоциировано с увеличением концентрации холестерина и ЛПНП [18].

Важнейшим показателем течения ИБС является состояние коронарного русла. По данным исследований, пациенты с ишемической болезнью сердца и гипотиреозом имеют более высокую частоту реваскуляризации по поводу обострения течения ИБС [19–21]. Стоит отметить, что имеющаяся информация о патогенезе ИБС на фоне гипотиреоза — имеет неоднозначный характер. По данным некоторых исследований, у пациентов с ИБС и субклиническим гипотиреозом не было выявлено прямых ассоциаций с уровнем гормонов щитовидной железы и степенью поражения коронарного русла [22–23]. Однако обнаруженные тесные связи уровней гормонов щитовидной железы с показателями АД и липидограммы у пациентов с ИБС, АГ и гипотиреозом в метаанализах публикаций с участием 1521 пациента также ассоциировались с ухудшением течения ИБС [24].

Помимо дислипидемии и эндотелиальной дисфункции, развивающейся при гипотиреозе, отдельным фактором, ухудшающим течение ИБС, является повышение риска развития аритмий. По данным баз MEDLINE и EMBASE, риск развития

аритмий у пациентов с гипотиреозом, в частности фибрилляции предсердий, выше в 1,4 раза по сравнению с пациентами без гипотиреоза [25]. В некоторых источниках указывается, что гипотиреоз ассоциирован с развитием наджелудочковых аритмий [26].

Несмотря на ряд невыясненных вопросов по влиянию гипотиреоза на течение ИБС, по результатам проспективных исследований, гипотиреоз повышает риск смерти у пациентов с ИБС и гипотиреозом в 1,4–1,5 раза [27]. Также одним из новых и актуальных направлений является изучение ассоциации гипотиреоза с провоспалительными цитокинами. Гипотиреоз усиливает оксидативный стресс и вызывает нарушения морфофункциональных параметров миокарда, в частности белков криопирин и каспазы-1, которые в свою очередь активируют образование интерлейкина-1 [28]. Высказываются мнения о необходимости проведения исследований по изучению противовоспалительной терапии у такой группы пациентов.

Хроническая сердечная недостаточность и гипотиреоз

По данным исследований, около 30% пациентов с ХСН имеют снижение концентрации Т3 [29]. Однако ввиду схожих симптомов ХСН с гипотиреозом (слабость, одышка, утомляемость), последний может ускользать из поля зрения кардиологов. Уже достаточно давно в ряде работ было показано, что снижение уровня Т3 и Т4 у больных с ХСН ассоциировано с неблагоприятным исходом при ХСН и увеличением функционального класса [30–31]. В проспективном исследовании Penn Heart Failure Study с участием 1365 пациентов, имевших нарушения уровней ТТГ и Т4 и сердечную недостаточность, предшествующую гипотиреозу, за 4,2 года наблюдения зарегистрировано 462 смертельных случая (отношение рисков 1,82; 95-процентный доверительный интервал 1,27–2,61; $p=0,001$) [32]. Более того, по данным исследований, увеличение уровня ТТГ ассоциировано с повышением риска развития хронической сердечной недостаточности. Определенная роль в развитии ХСН на фоне гипотиреоза отводится взаимосвязи ТТГ с такими провоспалительными цитокинами, как С-реактивный белок и интерлейкин-6, которые, поддерживая системный воспалительный процесс, влияют на развитие диастолической дисфункции [33–34].

Влияние заместительной гормональной терапии

Главная цель лечения гипотиреоза — достижение эутиреоза. Учитывая вышеописанные последствия дисбаланса гормонов щитовидной железы на течение сердечно-сосудистой патологии, закономерно предположить значимость эффектов заместительной гормональной для пациентов с ССЗ. В литературных источниках описываются ассоциации L-тироксина на повышение концентрации липопротеидов высокой плотности, увеличение концентрации NO у пациентов с гипотиреозом и ИБС [35]. В собственных исследованиях получены значимые ассоциации дозировок L-тироксина с показателями липидограммы у пациентов с ИБС и гипотиреозом [36]. Имеются данные о положительном влиянии L-тироксина на течение ХСН ишемической этиологии у пациентов с гипотиреозом, а именно, отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке [37]. По результатам исследования

влияния L-тироксина на параметры течения ХСН было выявлено, что у пациентов с гипотиреозом, перенесших инфаркт миокарда, на фоне приема лиотиронина в течение шести месяцев наблюдалось повышение уровня фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и суммарного индекса подвижности стенок миокарда [38].

Стоит отметить, что представленные исследования выполнены на небольшом количестве наблюдений с непродолжительным периодом наблюдения. Например, в одном из исследований с участием более 1 тыс. пациентов с ИБС и гипотиреозом при наблюдении за частотой возникновения фибрилляции предсердий на фоне приема L-тироксина не было получено значимого снижения случаев по сравнению с плацебо [39]. Однако в схожем исследовании при 6-летнем периоде наблюдения за 12 тыс. пациентов с ИБС, фибрилляции предсердий и гипотиреозом были получены значимое снижение частоты случаев деменции на фоне приема L-тироксина [40]. Оценка влияния заместительной гормональной терапии на течение ССЗ остается под вопросом. В частности, обсуждаются критерии безопасности данной терапии для таких пациентов, а также оптимальная дозировка L-тироксина.

Выводы

Гормоны щитовидной железы оказывают существенное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии. Дисбаланс гормонов щитовидной железы ассоциирован с дестабилизацией уровней АД, изменениями параметров липидограммы, ухудшением показателей коронарного кровотока, что негативно ассоциируется с течением основной сердечно-сосудистой патологии. Данные выводы подтверждаются проведением как одномоментных поперечных, так и продольных наблюдательных исследований.

Актуальной задачей в данном вопросе является проведение проспективных исследований, касающихся оценки влияния заместительной гормональной терапии на исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. *Timmis A., Kazakiewicz D., Torbica A., Townsend N., Huculeci R., Aboyans V., Vardas P.* Cardiovascular disease care and outcomes in West and South European countries // *The Lancet Regional Health — Europe*. 2023. Vol. 4, no. 33, 100718. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2023.100718>
2. *Mehra P.K., Quesada O., Al-Badri A., Fleg J.L., Volgman A.S., Pepine C.J., Merz C.N.B., Shaw L.J.* // *International Journal of Cardiology*. 2022. Vol. 348. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.013>
3. *Malakar A.K., Choudhury D., Halder B., Paul P., Uddin A., Chakraborty S.* A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics // *Journal of Cellular Physiology*. 2019. Vol. 234, no. 10. P. 16812–16823. <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>
4. *Ott C., Schmieder R.E.* Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021 // *Kidney International*. 2022. Vol. 101, no. 1. P. 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.026>
5. *Петунина Н.А., Трухин И.В., Трухина Л.В., Сизова Ж.М., Захарова В.Л.* Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность // *Сахарный диабет*. 2019. Т. 22, № 1. С. 79–87.
6. *Гусенбекова Д.Г.* Гипотиреоз: значимые аспекты клиники, диагностики и лечения // *Терапевт*. 2019. № 12. С. 63–68.
7. *Бадриев З.Ф.С., Карсанова Е.М.* Сниженная функция щитовидной железы и патогенез распространенных сердечно-метаболических нарушений // *Интернаука*. 2022. Т. 41, № 1. С. 48–49.

8. *Вербовой А. Ф., Долгих Ю. А., Вербовая Н. И.* Гипотиреоз — междисциплинарная проблема // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6, № 9. С. 509–515.
9. *Попова Е., Тиньков А., Якубовская А., Никоноров А.* Механизм влияния тиреоидных гормонов на обмен холестерина // Врач. 2017. № 5. С. 66–69.
10. *Berta E., Lengyel I., Halmi S., Zrinyi M., Erdei A., Harangi M., Páll D., Nagy E. V., Bodor M.* Hypertension in Thyroid Disorders // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. Vol. 10. P. 482–488. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00482>
11. *Шустов С. Б., Барсуков А. В., Аль-Язиди М. А.* Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с АГ в зависимости от степени среднесуточной вариабельности АД // Артериальная гипертензия. 2002. Т. 8, № 2. С. 31–37.
12. *Kim J., Prasitlumkum N., Randhawa S., Banerjee D.* Association between subclinical hypothyroidism and incident hypertension in women: a systematic review and meta-analysis // Journal of Clinical Medicine. 2021. Vol. 10, no. 15. P. 33–38. <https://doi.org/10.3390/jcm10153318>
13. *Андреева Л. А., Панченкова Л. А., Трошина Е. А., Хамидова Х. А., Гагиева А. М.* Субклинический гипотиреоз и эссенциальная артериальная гипертензия: особенности суточной динамики артериальной жесткости у коморбидных больных // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 4. С. 21–25. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190362>
14. *Glivic Z. M., Zafirovic S. S., Obradovic M. M., Sudar-Milovanovic E. M., Rizzo M., Isenovic E. R.* Hypothyroidism and Risk of Cardiovascular Disease // Current Pharmaceutical Design. 2022. Vol. 28, no. 25. P. 2065–2072. <https://doi.org/10.2174/1381612828666220620160516>
15. *Кушербаева Е. Ш., Омарова Р. О., Нурмаханова Ж. М., Бедельбаева Г. Г.* Течение артериальной гипертензии на фоне заболеваний щитовидной железы (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. 2014. № 1. С. 23–36.
16. *Скаржинская Н. С., Чесникова А. И., Сафроненко В. А.* Особенности артериальной гипертензии у больных гипотиреозом, пути медикаментозной коррекции // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 4. С. 401–413. <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2016-22-4-401-413>
17. *Волкова А. Р., Беркович О. А., Дора С. В., Дыгун О. Д.* Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21, № 4. С. 409–415. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415>
18. *Delitala A. P., Scuteri A., Maioli M., Mangatia P., Vilardi L., Erre G. L.* Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors // Minerva Medica. 2019. Vol. 110, no. 6. P. 530–545. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06292-X>
19. *Yu C. C., Jiun Y. C., Chen P. L., Sheng C. C., Yu M. Wu.* Nonthyroidal illness syndrome and hypothyroidism in ischemic heart disease population: a systematic review and meta-analysis // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020. Vol. 105, no. 8. dgaa310. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa310>
20. *Kong S. H., Yoon J. W., Kim S. Y.* Subclinical hypothyroidism and coronary revascularization after coronary artery bypass grafting // The American Journal of Cardiology. 2018. Vol. 122, no. 11. P. 1862–1870. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.08.029>
21. *Мунир А. Р., Виджейрагхаван Г., Анкудинов А. С., Калягин А. Н.* Оценка морфофункциональных параметров миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Т. 9, № 3. С. 6–12. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-6-12>
22. *Peixoto E. J., Bittencourt M. S., Staniak H. L.* Thyrotropin and free thyroxine levels and coronary artery disease: cross-sectional analysis of the brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil) // The Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2018. Vol. 51, no. 5. P. 71–96. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20177196>
23. *Araújo Brandão K. M., Rajão A. L., Azeredo Passos V. M.* Subclinical thyroid dysfunction was not associated with cardiac arrhythmias in a cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2019. Vol. 112, no. 6. P. 758–766. <https://doi.org/10.5935/abc.20190037>
24. *Gong N., Gao C., Chen X.* Endothelial function in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis // Hormone and Metabolic Research. 2019. Vol. 51, no. 11. P. 691–702. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9564>
25. *Baumgartner C., Costa B., Collet T.* Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation circulation // Circulation. 2017. Vol. 136, no. 22. P. 2100–2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753>

26. *Marrakchi S., Kanoun F., Idriss S.* Arrhythmia and thyroid dysfunction // *Herz*. 2015. Vol. 40, no. 2. P. 101–109. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4123-0>
27. *Moon S., Kim M.J., Yu J.M., Yoo H.I., Park Y.J.* Subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Thyroid*. 2018. Vol. 28, no. 9. P. 1101–1110. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0414>
28. *Sahin E., Bektur E., Baycu C., Burukoglu Dönmez D., Kaygısız B.* Hypothyroidism increases expression of sterile inflammation proteins in rat heart tissue // *Archive of “Acta Endocrinologica (Bucharest)”*. 2019. Vol. 5, no. 1. P. 39–45. <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.39>
29. *Летникова Ю.Б., Дробышева В.Р., Токмачев Р.Е., Овсянников Е.С., Токмачев Е.В., Черник Т.А.* Влияние дисфункции щитовидной железы на течение хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов // *Молодежный инновационный вестник*. 2019. Т. 8, № 2. С. 87–88.
30. *Pingitore A., Landi P., Taddei M.C.* Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure // *The American Journal of Medicine*. 2005. Vol. 118. P. 132–136.
31. *Klein I.* Endocrine disorders and cardiovascular disease // *Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders. P. 2051–2065.
32. *Thayakaran R., Nicola J.A., Sainsbury C.* Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: Longitudinal study // *The BMJ*. 2019. Vol. 336. P. 1488–1492. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4892>
33. *Maaten J.M., Damman K., Verhaar M.C.* Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: The role of endothelial dysfunction and inflammation // *European Journal of Heart Failure*. 2016. Vol. 18. P. 588–598. <https://doi.org/10.1002/ehfj.497>
34. *Rizzo C., Gioia M.I., Parisi G., Triggiani V., Iacoviello M.* Dysthyroidism and chronic heart failure: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018. Vol. 1067. P. 239–253. https://doi.org/10.1007/5584_2017_132
35. *Hashemi M.M., Kosari E., Mansourian A.R.* Serum levels of nitrite/nitrate, lipid profile and fasting plasma glucose and their associations in subclinical hypothyroid women before and after a two month treatment by levothyroxine // *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2017. Vol. 55, no. 4. P. 205–211. <https://doi.org/10.1515/rjim-2017-0022>
36. *Анкудинов А.С., Калягин А.Н., Мунир А.Р., Виджейрагхаван Г.* Влияние L-тироксина на липидный профиль пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне гипотиреоза // *Сибирское медицинское обозрение*. 2020. № 2. С. 30–35. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-2-30-35>
37. *Curotto G.J., Peressotti B., Machado R.A.* Improvement in functional capacity after levothyroxine treatment in patients with chronic heart failure and subclinical hypothyroidism // *Endocrinologia, diabetes, nutricion*. 2013. Vol. 60, no. 8. P. 427–432. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.01.013>
38. *Tott D.J., Rodondi N., Kearney P.M.* TRUST study group (2017) thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376. P. 2534–2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1709989>
39. *Wändell P., Carlsson A.C., Sundquist J.* Effect of levothyroxine treatment on incident dementia in adults with atrial fibrillation and hypothyroidism // *Clinical Drug Investigation*. 2019. Vol. 39, no. 2. P. 187–195. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0740-3>
40. *Sue L. Y., Leung A. M.* Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 588–591. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591588>

Статья поступила в редакцию 23 января 2024 г.;
рекомендована к печати 10 июля 2024 г.

Контактная информация:

Сумин Алексей Николаевич — д-р мед. наук; an_sumin@mail.ru
Анкудинов Андрей Сергеевич — д-р мед. наук, доц.; andruihn.box@ya.ru
Рахаман Абдул Мунир — аспирант; dr.reenum@gmail.com

Cardiac comorbidity in hypothyroidism: The effect of hormone replacement therapy

A. N. Sumin¹, A. S. Ankudinov², A. M. Rahaman³

¹ Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy bul., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Irkutsk State Medical University,
1, ul. Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, 664001, Russian Federation

³ Kerala Institute of Medical Sciences,
1, Anayara P.O., Trivandrum, Kerala, 695029, India

For citation: Sumin A. N., Ankudinov A. S., Rahaman A. M. Cardiac comorbidity in hypothyroidism: The effect of hormone replacement therapy. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 3, pp. 194–204. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.301> (In Russian)

The study of the features of the course of cardiovascular pathology against the background of other diseases (comorbidity) is currently an urgent area. A little-studied association is the assessment of the effect of hypothyroidism on cardiovascular pathology, especially the role of hormone replacement therapy. Nevertheless, hypothyroidism is quite common with arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure. According to research, hypothyroidism is associated with impaired lipidogram parameters, deterioration of coronary blood flow parameters, increased blood pressure, fluid retention, decreased effectiveness of antihypertensive therapy, and a higher incidence of arrhythmias, in particular atrial fibrillation. There is evidence of an association of hypothyroidism with proinflammatory cytokines. According to prospective studies, patients with chronic heart failure have a higher incidence of deaths and cases of rehospitalization due to decompensation of chronic heart failure. The current focus is the role of L-thyroxine in the course of cardiovascular diseases. There is evidence of a positive effect of L-thyroxine on lipid metabolism and the frequency of arrhythmias. However, specific recommendations regarding safety criteria and optimal dosages for the management of patients with cardiovascular pathology have not been developed.

Keywords: arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, hypothyroidism, L-thyroxine.

References

1. Tadayon S., Wickramasinghe K., Townsend N. Examining trends in cardiovascular disease mortality across Europe: how does the introduction of a new European Standard Population affect the description of the relative burden of cardiovascular disease? *Population Health Metrics*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 6–9. <https://doi.org/10.1186/s12963-019-0187-7>
2. Mehta P.K., Quesada O., Al-Badri A., Fleg J.L., Volgman A.S., Pepine C.J., Merz C.N.B., Shaw L.J. Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease. *International Journal of Cardiology*, 2022, vol. 348, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.013>
3. Malakar A.K., Choudhury D., Halder B., Paul P., Uddin A., Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, vol. 234, no. 10, pp. 16812–16823. <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>
4. Ott C., Schmieder R.E. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney International*, 2022, vol. 101, no. 1, pp. 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.026>
5. Petunina N. A., Trukhin I. V., Trukhina L. V., Sizova Zh. M., Zakharova V. L. Heart failure and diabetes mellitus: insight into comorbidity. *Diabetes mellitus*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. 79–87. (In Russian)
6. Gusenbekova D. G. Hypothyroidism: Significant aspects of the clinic, diagnosis and treatment. *Therapist*, 2019, no. 12, pp. 63–68. (In Russian)
7. Badriev S. S., Karsanova E. M. Reduced thyroid function and pathogenesis of common cardiovascular and metabolic disorders. *Internauka*. 2022, vol. 41, no. 1, pp. 48–49. (In Russian)

8. Verbovoy A. F., Dolgikh Yu. A., Verbovaya N. I. Hypothyroidism is an interdisciplinary problem. *RMJ. Medical review*, 2022, vol. 6, no. 9, pp. 509–515. (In Russian)
9. Popova E., Tinkov A., Yakubovskaya A., Nikonorov A. The mechanism of thyroid hormone action on cholesterol metabolism. *Doctor*, 2017, no. 5, pp. 66–69. (In Russian)
10. Berta E., Lengyel I., Halmi S., Zrínyi M., Erdei A., Harangi M., Páll D., Nagy E. V., Bodor M. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front. Endocrinol.* (Lausanne), 2019, vol. 10, pp. 482–488. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00482>
11. Shustov S. B., Barsukov A. V., Al-Yazidi M. A. Features of myocardial remodeling in patients with hypertension depending on the degree of average daily blood pressure variability. *Arterial hypertension*, 2002, vol. 8, no. 2, pp. 31–37. (In Russian)
12. Kim J., Prasitlumkum N., Randhawa S., Banerjee D. Association between subclinical hypothyroidism and incident hypertension in women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10, no. 15, pp. 33–38. <https://doi.org/10.3390/jcm10153318>
13. Andreeva L. A., Panchenkova L. A., Troshina E. A., Khamidova Kh. A., Gagieva A. M. Subclinical hypothyroidism and essential arterial hypertension: Features of the daily profiles of arterial stiffness in comorbid patients. *Consilium Medicum*, 2019, vol. 21, no. 4, pp. 21–25. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190362> (In Russian)
14. Gluvic Z. M., Zafirovic S. S., Obradovic M. M., Sudar-Milovanovic E. M., Rizzo M., Isenovic E. R. Hypothyroidism and risk of cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*, 2022, vol. 28, no. 25, pp. 2065–2072. <https://doi.org/10.2174/1381612828666220620160516>
15. Kusherbayeva E. Sh., Omarova R. O., Nurmakhanova J. M., Bedelbayeva G. G. The course of arterial hypertension against the background of thyroid diseases (literature review). *Bulletin of KazNMU*, 2014, no. 1, pp. 23–36. (In Russian)
16. Skarzhinskaya N. S., Chesnikova A. I., Safronenko V. A. Arterial hypertension in patients with hypothyroidism, management strategies. *Arterial Hypotension*, 2016, vol. 22, no. 4, pp. 401–413. <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2016-22-4-401-413>. (In Russian)
17. Volkova A. R., Berkovich O. A., Dora S. V., Dygun O. D. Subclinical hypothyroidism and hypertension risk in patients with coronary artery disease. *Arterial Hypertension*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 409–415. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415> (In Russian)
18. Delitala A. P., Scuteri A., Maioli M., Mangatia P., Vilardi L., Erre G. L. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Medica*, 2019, vol. 110, no. 6, pp. 530–545. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06292-X>
19. Yu C. C., Jiun Y. C., Chen P. L., Sheng C. C., Yu M. Wu. Nonthyroidal illness syndrome and hypothyroidism in ischemic heart disease population: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2020, vol. 105, no. 8, dgaa310. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa310>
20. Kong S. H., Yoon J. W., Kim S. Y. Subclinical hypothyroidism and coronary revascularization after coronary artery bypass grafting. *The American Journal of Cardiology*, 2018, vol. 122, no. 11, pp. 1862–1870. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.08.029>
21. Muneer A. R., Vijaraghavan G., Ankudinov A. S., Kalyagin A. N. Assessment of morphological and functional parameters of myocardium in patients with coronary artery disease and overt primary hypothyroidism. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 6–12. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-6-12> (In Russian)
22. Peixoto E. J., Bittencourt M. S., Staniak H. L. Thyrotropin and free thyroxine levels and coronary artery disease: Cross-sectional analysis of the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *The Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2018, vol. 51, no. 5, pp. 71–96. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20177196>
23. Araújo Brandão K. M., Rajão A. L., Azeredo Passos V. M. Subclinical thyroid dysfunction was not associated with cardiac arrhythmias in a cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2019, vol. 112, no. 6, pp. 758–766. <https://doi.org/10.5935/abc.20190037>
24. Gong N., Gao C., Chen X. Endothelial function in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*, 2019, vol. 51, no. 11, pp. 691–702. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9564>
25. Baumgartner C., Costa B., Collet T. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation circulation. *Circulation*, 2017, vol. 136, no. 22, pp. 2100–2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753>

26. Marrakchi S., Kanoun F., Idriss S. Arrhythmia and thyroid dysfunction. *Herz*, 2015, vol. 40, no. 2, pp. 101–109. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4123-0>
27. Moon S., Kim M.J., Yu J.M., Yoo H.I., Park Y.J. Subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Thyroid*, 2018, vol. 28, no. 9, pp. 1101–1110. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0414>
28. Sahin E., Bektur E., Baycu C., Burukoglu Dönmez D., Kaygısız B. Hypothyroidism increases expression of sterile inflammation proteins in rat heart tissue. *Archive of "Acta Endocrinologica (Bucharest)"*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 39–45. <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.39>
29. Letnikova Yu. B., Drobysheva V. R., Tokmachev R. E., Ovsyannikov E. S., Tokmachev E. B., Chernik T. A. The effect of thyroid dysfunction on the course of chronic heart failure in elderly patients. *Molodezhnyy Innovatsionny Vestnik*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 87–88. (In Russian)
30. Pingitore A., Landi P., Taddei M. C. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *The American Journal of Medicine*, 2005, vol. 118, pp. 132–136.
31. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders, pp. 2051–2065.
32. Thayakaran R., Nicola J.A., Sainsbury C. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: Longitudinal study. *The BMJ*, 2019, vol. 336, pp. 1488–1492. <https://doi.org/10.1136/bmj.14892>
33. Maaten J.M., Damman K., Verhaar M. C. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: The role of endothelial dysfunction and inflammation. *European Journal of Heart Failure*, 2016, vol. 18, pp. 588–598. <https://doi.org/10.1002/ejhf.497>
34. Rizzo C., Gioia M.I., Parisi G., Triggiani V., Iacoviello M. Dysthyroidism and chronic heart failure: Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, vol. 1067, pp. 239–253. https://doi.org/10.1007/5584_2017_132
35. Hashemi M. M., Kosari E., Mansourian A. R. Serum levels of nitrite/nitrate, lipid profile and fasting plasma glucose and their associations in subclinical hypothyroid women before and after a two month treatment by levothyroxine. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 2017, vol. 55, no. 4, pp. 205–211. <https://doi.org/10.1515/rjim-2017-0022>
36. Ankudinov A. S., Kalyagin A. N., Muneer A. R., Vijayaraghavan G. L-thyroxine influence on lipid profile of patients with ischemic heart disease on the background of hypothyroidism. *Siberian Medical Review*, 2020, no. 2, pp. 30–35. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-2-30-35> (In Russian)
37. Curotto G. J., Peressotti B., Machado R. A. Improvement in functional capacity after levothyroxine treatment in patients with chronic heart failure and subclinical hypothyroidism. *Endocrinologia, diabetes, nutricion*, 2013, vol. 60, no. 8, pp. 427–432. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.01.013>
38. Tott D. J., Rodondi N., Kearney P. M. TRUST study group (2017) thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine*, 2017, vol. 376, pp. 2534–2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1709989>
39. Wändell P., Carlsson A. C., Sundquist J. Effect of levothyroxine treatment on incident dementia in adults with atrial fibrillation and hypothyroidism. *Clinical Drug Investigation*, 2019, vol. 39, no. 2, pp. 187–195. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0740-3>
40. Sue L. Y., Leung A. M. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2020, vol. 11, pp. 588–591. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591588>

Received: January 23, 2024

Accepted: July 10, 2024

Authors' information:

Alexey N. Sumin — Dr. Sci. in Medicine; an_sumin@mail.ru

Andrei S. Ankudinov — Dr. Sci. in Medicine, Associate Professor; andruihn.box@ya.ru

Abdul M. Rahaman — Postgraduate Student; dr.reenum@gmail.com