

Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания

З.Н. Бланкова, профессор Ф.Т. Агеев, Е.М. Середенина, О.Ю. Рябцева, О.Н. Свирида, Н.Щ. Иртуганов

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Уже в 60-х годах прошлого века патологоанатомы находили большую распространенность тяжелого коронарного атеросклероза среди больных с гипотиреозом по сравнению с пациентами без тиреоидной дисфункции [1, 2]. Первичный гипотиреоз (состояние, обусловленное недостаточностью функции щитовидной железы) разделяют на манифестный, субклинический и осложненный. При манифестном гипотиреозе в сыворотке крови повышено содержание тиреотропного гормона (ТТГ) и снижено содержание свободного тироксина (св.Т₄). Для субклинического гипотиреоза характерно повышение в сыворотке крови концентрации ТТГ и нормальное содержание св.Т₄. Осложненный гипотиреоз сопровождается кретинизмом, вторичной аденомой гипофиза, тяжелой сердечной недостаточностью, выпотом в серозные полости. К настоящему времени проведено достаточно много исследований, посвященных механизмам влияния сниженной функции щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему. Показано, что гипотиреоз уже на ранней (субклинической) стадии оказывает серьезное влияние на формирование и развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты крупных исследований демонстрируют, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышением риска развития ИБС, инфаркта миокарда, ХСН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Логично предположить, что устранение гипотиреоза на субклинической стадии заболевания, особенно у больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, необходимо и вполне оправданно. Однако именно по поводу назначения заместительной терапии левотироксином этой категории пациентов до настоящего времени есть разногласия ученых, особенно если уровень ТТГ у пациентов повышен <10 мЕд/л (табл. 1).

Между тем, распространенность гипотиреоза, по данным разных авторов, в среднем составляет 2–6%, а у женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза может достигать даже более 20%.

Таблица 1. Нормальные значения тиреоидных гормонов

Показатель	Норма*
ТТГ	0,4–4,0 мЕд/л
Свободный Т ₄	10–23 нмоль/л
Свободный Т ₃	5,4–12,3 нмоль/л

*-варьирует в разных лабораториях

Субклинический гипотиреоз встречается чаще манифестного: у 7–10% женщин и 2–3% мужчин [4–7].

Механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему

К настоящему времени изучено, что на сердечно-сосудистую систему тиреоидные гормоны оказывают влияние посредством ядерных и неядерных механизмов [8]. Тиреоидные гормоны (трийодтиронин, или Т₃, и тетраiodтиронин, или тироксин, Т₄) имеют рецепторы внутри клеток, в ядрах. Т₃ называют истинным гормоном, а Т₄ – прогормоном. Более половины Т₄ разрушается с образованием Т₃, который к тому же в 3–4 раза активнее и обладает в 10 раз большим сродством к ядерным рецепторам. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию многих генов в кардиомиоцитах, кодирующих структурные и регуляторные белки. Так, Т₃ влияет на экспрессию генов тяжелых цепей миозина, увеличивая синтез обладающих большей АТФ-азной активностью α-цепей и снижая синтез β-цепей [9]. Т₃ также активирует транскрипцию гена, кодирующего Са²⁺-АТФ-азу саркоплазматического ретикула, влияя таким образом на сокращение и расслабление миокарда [10]. Тиреоидные гормоны уменьшают экспрессию молекул фосфоламбана (белка, подавляющего активность Са²⁺-АТФ-азы) [11]. Т₃ регулирует β1-адренергические рецепторы, К/Na АТФазу, К-зависимые каналы, образование натрийуретических пептидов [8, 12]. Кроме того, Т₃ модулирует экспрессию ангиотензиновых рецепторов в гладкомышечных клетках [13].

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов на кардиомиоциты и периферическое сосудистое сопротивление не предполагают связывания с ядерными рецепторами [14]. Эти эффекты развиваются довольно быстро и обусловлены влиянием на транспорт ионов кальция, натрия и калия через клеточную мембрану, а также транспорт глюкозы, функции митохондрий и различные внутриклеточные сигнальные пути [12, 14]. Тиреоидные гормоны участвуют в процессах ангиогенеза в сердце взрослого человека, стимулируя рост артериол в сердце [15, 16] (при этом задействованы как геномные, так и негеномные механизмы) [17]. В тиреоидиндуцированный ангиогенез вовлечены сосудистый эндотелиальный фактор роста и фактор роста фибробластов [18].

Гемодинамические эффекты Т₃ изучены довольно подробно. Т₃ снижает общее периферическое сосуди-

стое сопротивление, что вызывает рефлекторный положительный хронотропный и инотропный эффекты. В результате прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки и повышения синтеза оксида азота эндотелиальными клетками происходит снижение среднего артериального и диастолического давления (после нагрузки на левый желудочек). Это, в свою очередь, приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, увеличению реабсорбции натрия и воды в почках и повышению объема циркулирующей крови и уровня преднагрузки на левый желудочек [19]. Таким образом, T_3 , за счет значимого снижения периферического сосудистого сопротивления (до 50% от исходного уровня), с одной стороны, и увеличения венозного возврата к сердцу, с другой, – повышает сердечный выброс. При гипотиреозе сердечный выброс может быть снижен на 30–40%. Для гипотиреоза характерно существенное повышение сосудистого сопротивления (до 30% от нормального уровня), что приводит к повышению диастолического артериального давления.

Влияние тиреоидных гормонов на деятельность сердечно-сосудистой системы трудно переоценить, и их недостаток не может не отражаться на сердечно-сосудистой заболеваемости. Высокий уровень ТТГ (>10 мМЕ/мл) по праву можно причислить к факторам риска ИБС, инфаркта миокарда, ХСН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Рассмотрим вклад гипотиреоза в формирование самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Атеросклероз, ИБС и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

Изучение причин большей распространенности коронарного атеросклероза у больных гипотиреозом по сравнению с пациентами с эутиреозом привело к целому ряду исследований, посвященных влиянию тиреоидных гормонов на синтез липидов.

К настоящему времени выяснено, что тиреоидные гормоны индуцируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазу, участвуя тем самым в процессе первого этапа синтеза холестерина. Также трийодтиронин регулирует работу рецепторов ЛПНП, контролируя активность ответственных за них генов [20], и защищает ЛПНП от окисления [21]. Важно и то, что тиреоидные гормоны стимулируют преобразование холестерина в желчные кислоты. Установлено, что T_3 регулирует активность холестерин-7 α -гидроксилазы – ключевого фермента в синтезе желчных кислот, что в условиях гипотиреоза замедляет распад холестерина в печени и способствует повышению его уровня в крови [22, 23].

Salter A. и соавт. было показано, что тиреоидные гормоны увеличивают захват ЛПНП гепатоцитами [24]. Для гипотиреоза свойственно снижение плотности рецепторов ЛПНП на гепатоцитах [25, 26]. Выяснено также, что уже на стадии субклинического гипотиреоза обнаруживаются более высокие по сравнению с контролем концентрации липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), известной как маркер ИБС [27],

и снижение активности HDL Lp-PLA2 [28], которая ассоциируется с атерогенным эффектом ЛПНП [29].

Таким образом, **недостаток тиреоидных гормонов приводит к гиперхолестеринемии**, и она является характерным симптомом гипотиреоза; при этом, чем выше уровень ТТГ, тем выше содержание холестерина [30]. Кроме того, трийодтиронин осуществляет ап-регуляцию аполипопротеина А, играющего главную роль в контроле уровня триглицеридов [31].

Связь между субклиническим гипотиреозом и дислипидемией подтверждена в многочисленных исследованиях, при этом она становится наиболее очевидной при уровне ТТГ более 10 МЕд/л [32]. Практически у всех больных с гипотиреозом, в т. ч. и субклиническим, встречаются нарушения липидного обмена: повышенный уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [33, 34]. Результаты норвежского популяционного исследования **HUNT** демонстрируют, что у лиц без заболеваний щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета связь между уровнем ТТГ и липидами крови обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ: чем выше содержание ТТГ, тем выше уровень холестерина [34].

Дислипидемия при субклиническом гипотиреозе носит атерогенный характер. В вышеописанном исследовании HUNT обнаружена положительная связь между уровнем ТТГ в пределах референсных значений и риском смерти от ИБС у женщин без заболеваний щитовидной железы [35]. В крупных исследованиях было показано, что дислипидемия, связанная с гипотиреозом, повышает риск развития атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда [36]. В ходе метаанализа исследований, проведенных с 1950 г. по май 2010 г. с участием 55 287 больных субклиническим гипотиреозом из США, Европы, Австралии, Бразилии и Японии, было продемонстрировано повышение у них относительного риска развития ИБС и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. При этом авторами делается акцент на том, что такие выводы справедливы в большей степени для пациентов с высоким уровнем ТТГ – 10 mIU/L и более. Общая смертность у больных субклиническим гипотиреозом по результатам этого метаанализа не возрастает [37].

Вероятно, гиперлипидемия, свойственная гипотиреозу даже на начальных стадиях заболевания, является не единственным фактором, способствующим развитию ИБС. Исследователями изучаются различные взаимосвязи гипотиреоза с известными факторами риска ИБС и сердечно-сосудистой смертности, в т. ч. с сахарным диабетом. Как было показано зарубежными учеными, субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышением уровня инсулинорезистентности, которая объясняется нарушением транспорта инсулина, а также кальций-индуцированной резистентностью [38, 39].

В последние годы огромное значение уделяется изучению ранних предикторов эндотелиальной дисфунк-

ции – С-реактивного белка и гомоцистеина, поскольку показано влияние повышенного содержания этих показателей на увеличение сердечно-сосудистого риска [40, 41]. Имеется ряд работ, посвященных влиянию гипотиреоидного статуса на содержание СРБ и гомоцистеина. С. Jublanc и соавт. выявлена отрицательная корреляция между уровнями св.Т₄ и высокочувствительного С-реактивного белка [42], а по данным М. Christ-Crain и соавт., у больных с субклиническим гипотиреозом наблюдаются более высокие концентрации этого белка, при этом выявлена зависимость концентрации гомоцистеина от уровня св.Т₄. Однако заместительная терапия левотироксином в этой работе не повлияла на уровень СРБ и гомоцистеина [43]. Корреляция между уровнями ТТГ, СРБ и гомоцистеина наблюдалась в работе А. GURSOY и соавт. [44]. Однако справедливости ради стоит отметить, что встречаются и такие работы, где не выявлено повышения уровней СРБ и гомоцистеина у больных субклиническим гипотиреозом по сравнению с больными без тиреоидной патологии [45].

Кроме описанных выше взаимосвязей, гипотиреоз сопровождается гиперкоагуляцией и снижением фибринолитической активности плазмы [46, 47], что также может способствовать прогрессированию ИБС.

Артериальная гипертензия и функциональное состояние сосудов

Почти у 30% больных гипотиреозом повышено диастолическое артериальное давление. Диастолическая артериальная гипертензия при гипотиреозе встречается в 3 раза чаще, чем у лиц без заболеваний щитовидной железы [8]. Показано, что у больных с гипотиреозом артериальная гипертензия протекает в условиях низкого содержания ренина в сыворотке и носит натрийзависимый характер [48, 49]. Ассоциация субклинического гипотиреоза и артериальной гипертензии показана в целом ряде исследований [50, 51]. Стоит отметить, что в литературе описаны исследования, в которых не было обнаружено связи между наличием у пациентов субклинического гипотиреоза и АГ [52]. Тем не менее, в проведенном в 2010 г. китайскими исследователями метаанализе 7 перекрестных исследований, посвященных изучению влияния субклинического гипотиреоза на артериальное давление, было продемонстрировано, что он ассоциируется с повышенным уровнем как САД, так и ДАД [53]. В двух норвежских исследованиях Tromso и HUNT выявлено, что повышение уровня ТТГ даже в пределах нормальных значений ассоциируется с увеличением артериального давления [54, 55].

Развитие артериальной гипертензии при гипотиреозе связывают прежде всего с эндотелиальной дисфункцией и нарушением расслабления гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к росту периферического сопротивления сосудов [56].

В ряде работ описано утолщение комплекса интима-медия у страдающих СГ лиц по сравнению со здоровыми участниками исследования [57, 58]. Авторы недавнего метаанализа 8 исследований (2013 г.), посвя-

щенных оценке связи утолщения комплекса интима-медия с субклиническим гипотиреозом, пришли к выводу о наличии ассоциации субклинического гипотиреоза с увеличением ТИМ в сонных артериях, что может быть связано с повышением уровня ТТГ, дислипидемией и гипертензией. Отмечено, что выводы в большей мере справедливы для лиц с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л, т. к. при меньших значениях ТТГ наблюдается значительная гетерогенность результатов [59]. Увеличение ТИМ может, в свою очередь, приводить к повышению ее жесткости, которое обнаруживается уже на стадии СГ и проявляется увеличением как скорости пульсовой волны [60], так и индекса прироста давления в аорте [61, 62].

Характерное для гипотиреоза повышение периферического сосудистого сопротивления также оказывает свое негативное влияние на артериальную жесткость. В ряде работ было показано улучшение характеристик сосудистой ригидности при назначении ГЗТ пациентам с субклиническим гипотиреозом без сердечно-сосудистых заболеваний [61, 63], что свидетельствует об обратимости этого патологического процесса при нормализации тиреоидного статуса.

Целым рядом исследователей было показано, что при гипотиреозе имеется нарушение эндотелиальной функции. Причем в исследовании J. Lekakis и соавт. было показано, что эндотелиальная дисфункция обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ и ухудшается по мере возрастания уровня ТТГ [64]. Состояние эндотелия при гипотиреозе, в т. ч. субклиническом, улучшается при назначении заместительной терапии левотироксином и связано с нормализацией образования NO-синтазы. Так, в работе S. Taddei и соавт. при изучении влияния ГЗТ на состояние эндотелия у больных субклиническим гипотиреозом без сердечно-сосудистой патологии было показано, что улучшение его свойств объясняется именно восстановлением выработки NO-синтазы [65].

Хроническая сердечная недостаточность

Около 30% всех больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют низкий уровень Т₃ [66, 67]. Важно, что у больных с ХСН низкий уровень Т₃ является предиктором смертельного исхода от любых причин и по причине сердечно-сосудистых заболеваний [68]. Показано, что чем ниже уровень Т₃ в сыворотке больного с хронической сердечной недостаточностью, тем выше функциональный класс заболевания [66]. Синдром низкого Т₃ связан, с одной стороны, с уменьшением активности 1,5'-дейодиназы и, как следствие, уменьшением превращения Т₄ в Т₃, и, с другой стороны, с увеличением активности 3,5'-дейодиназы, которая превращает Т₄ в неактивный правовращающий Т₃-гТ₃ (реверсированный Т₃) [69]. Однако описанный синдром предполагает нормальное содержание Т₄ и ТТГ и не имеет отношения к гипотиреозу, о котором идет речь в данной статье.

Гипотиреоз, в т. ч. субклинический, ассоциируется с повышением риска развития ХСН. Согласно данным ис-

следования **Cardiovascular Health Study**, высокий уровень ТТГ можно рассматривать в качестве фактора риска развития сердечной недостаточности. В рамках этого исследования изучалась частота развития сердечно-сосудистых осложнений у более чем 3 тыс. больных старше 65 лет с субклиническим гипотиреозом, но без сердечной недостаточности [70]. Через 12 лет наблюдения сердечная недостаточность развилась у 736 участников исследования, при этом значительно чаще она встречалась у больных с исходно высоким уровнем ТТГ (≥ 10 МЕ/л) по сравнению с лицами с нормальным или незначительно повышенным уровнем ТТГ (соответственно 4,2% и 2,3% в год; $p=0,01$). Больные с ТТГ ≥ 10 МЕ/л исходно характеризовались более высокой скоростью раннего трансмитрального кровотока (80 см/с и 72 см/с соответственно; $p=0,002$). Спустя 5 лет в подгруппе лиц с высоким уровнем ТТГ отмечалось увеличение массы миокарда левого желудочка. Важно отметить, что в случае менее выраженного повышения уровня ТТГ (от 4,5 до 9,9 МЕ/л) риск развития сердечной недостаточности был таким же, как у лиц с нормальным содержанием ТТГ.

Для оценки прогностической значимости уровня ТТГ в условиях сердечной недостаточности M. Lacoviello и соавт. обследовали 338 больных с ХСН и субклиническим гипотиреозом. В исследовании было показано, что даже небольшое повышение содержания ТТГ в сыворотке крови больных ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН [71].

Особого внимания клиницистов заслуживает тот факт, что тиреоидные гормоны вмешиваются в синтез маркера наличия и тяжести течения ХСН – Ntpro-BNP [72, 73]. Так, для гипотиреоза характерно снижение уровня Ntpro-BNP, а для гипертиреоза – повышение концентрации Ntpro-BNP в сыворотке крови больных [74–76]. Терапия левотироксином сопровождается повышением содержания Ntpro-BNP у больных ХСН [76, 77], поэтому оценивать уровень Ntpro-BNP целесообразно в состоянии эутиреоза [78].

Качество жизни у больных субклиническим гипотиреозом

Головной мозг очень чувствителен к недостатку тиреоидных гормонов. Почти у 50% больных субклиническим гипотиреозом наблюдаются психологические нарушения, иногда достигающие выраженной депрессии [79, 80]. В одном из исследований было показано, что в половине случаев у больных с рефрактерной депрессией встречался субклинический гипотиреоз [81]. К настоящему времени не изучены механизмы влияния тиреоидных гормонов на психологический статус. Многие авторы считают, что субклинический гипотиреоз не столько является самостоятельной причиной развития депрессии, сколько способен снижать порог развития депрессивных состояний.

Последние годы исследователи уделяют большое внимание показателям качества жизни при различных нарушениях в работе щитовидной железы (ЩЖ) [82]. Так, в работе S. Gulseren и соавт. было показано, что у пациен-

тов с субклиническим гипотиреозом наряду с больными с манифестным гипо- и гипертиреозом наблюдалось существенное снижение показателей, оценивающих качество жизни. При этом достижение больными эутиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином сопровождалось улучшением не только качества жизни, но уменьшением количества баллов в вопросниках по тревоге и депрессии [83]. Однако при проведении метаанализа исследований, направленных на изучение необходимости и целесообразности заместительной терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе, не было показано улучшения качества жизни у таких больных при нормализации у них тиреоидного статуса [84].

Скрининг тиреоидных гормонов и необходимость терапии субклинического гипотиреоза

Вопросы целесообразности скринингового определения содержания гормонов ЩЖ, нормальных значений ТТГ и необходимости лечения субклинического гипотиреоза в настоящее время являются предметом оживленных дискуссий. Американская тиреидологическая ассоциация рекомендует скрининг ТТГ лицам старше 35 лет с интервалом в 5 лет [85]. Необходимость лечения манифестного гипотиреоза левотироксином ни у кого не вызывает сомнений. Целесообразность заместительной терапии левотироксином у пациентов с субклиническим гипотиреозом не столь очевидна. При небольшом повышении уровня ТТГ (4,5–10 мIU/L) мнения экспертов о необходимости и безопасности заместительной терапии левотироксином расходятся, особенно это касается пациентов с сочетанием субклинического гипотиреоза и сердечно-сосудистых заболеваний. «Некоторые считают необходимым лечение при наличии факторов риска, другие так не считают», – пишет исследователь в этой области M.D. Ringel [86]. В Клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых указано, что заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (ТТГ > 10 мЕд/л) и двукратном выявлении уровня ТТГ 5–10 мЕд/л. При этом уточняется, что пациентам старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином назначается при хорошей переносимости препарата и отсутствии декомпенсации данных заболеваний [87].

Таким образом, назначение левотироксина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и субклиническим гипотиреозом, протекающим с небольшим повышением уровня ТТГ, строго не рекомендовано и происходит на усмотрение эндокринолога. Отсутствие рекомендаций об обязательной заместительной терапии левотироксином у больных субклиническим гипотиреозом обусловлено тем, что до настоящего времени целесообразность и безопасность терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе (особенно в условиях небольшого повышения уровня ТТГ), а также ее влияние на сердечно-сосудистые исходы однозначно не доказаны.

Субклинический гипотиреоз при отсутствии лечения нередко переходит в манифестный гипотиреоз. Так, по данным A.D. Toft, явный гипотиреоз развился в течение 4–8 лет у 20–50% больных с субклиническим гипотиреозом [88], хотя в ряде случаев субклинический гипотиреоз имеет транзиторное течение [89]. По результатам популяционного норвежского исследования HUNT, **уровень ТТГ даже в пределах референсных значений имеет сильную положительную корреляцию с риском развития гипотиреоза в будущем** [90].

Результаты исследований, посвященных влиянию заместительной терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе на нарушенные параметры эндотелиальной функции и жесткости артериальной стенки, свидетельствуют об обратимости этих изменений [60, 65]. Т. Nagasaki и соавт. подтвердили обратимость нарушения жесткости в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по влиянию терапии левотироксином на артериальную жесткость и показали, что значения скорости пульсовой волны уменьшаются при восстановлении эутиреоидного статуса [63]. В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании, выполненном Razvi и соавт. и включавшем 100 человек без сердечно-сосудистой патологии, показано, что терапия субклинического гипотиреоза левотироксином в дозе 100 мг по сравнению с плацебо достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет скорректировать гиперлипидемию и эндотелиальную дисфункцию, а также улучшает качество жизни таких больных [91]. По мере нормализации гормонального статуса у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдается улучшение диастолической функции левого желудочка [92]. В НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова было проведено исследование, по результатам которого было показано, что даже у пациентов с ХСН, протекающей в условиях нормальной систолической функции левого желудочка, в сочетании с субклиническим гипотиреозом возможно улучшение клинического статуса, качества жизни, артериального давления, эндотелиальной функции, жесткости артерий и диастолической функции левого желудочка при достижении ими эутиреоза [93, 94].

Результаты обзора рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященные оценке эффективности заместительной терапии тироксином у больных с субклиническим гипотиреозом, проведенного под эгидой Кокрановской лаборатории, показали, что терапия левотироксином у таких пациентов не оказывала значимого влияния на симптомы гипотиреоза, качество жизни, содержание липидов в сыворотке крови, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность по сравнению с таковыми в группе пациентов, принимавших плацебо. При этом авторами анализа отмечено, что имеются доказательства улучшения некоторых параметров диастолической функции у пациентов с субклиническим гипотиреозом, принимавших заместительную терапию левотироксином [95].

Однако этот метаанализ был проведен в 2007 г. и не включал в себя крупное английское исследование, ре-

зультаты которого были опубликованы в мае 2012 г. В нем изучалось влияние терапии левотироксином на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных субклиническим гипотиреозом. В исследовании участвовали 3093 пациента в возрасте 40–70 лет (группа А) и 1642 больных старше 70 лет (группа В). Уровень ТТГ больных в данной работе был в пределах 5,01–10,0 МЕ/л. Медиана наблюдения составила 7,6 лет; 52,8% и 49,9% пациентов из групп А и В соответственно принимали левотироксин. В группе А сердечно-сосудистые события имели место у 4,2% пациентов из подгруппы, принимавшей заместительную терапию левотироксином, и у 6,6% пациентов из подгруппы, не принимавшей заместительную терапию левотироксином (HR, 0,61; 95% CI, 0,39–0,95). Среди престарелых пациентов группы В наблюдалась противоположная ситуация: сердечно-сосудистые события развились у 12,7% пациентов из подгруппы, принимавшей заместительную терапию левотироксином, и у 10,7% пациентов из подгруппы, не принимавшей левотироксин (HR, 0,99; 95% CI, 0,59–1,33). Таким образом, авторы пришли к выводу, что у пациентов в возрасте 40–70 лет, страдающих субклиническим гипотиреозом с небольшим повышением уровня ТТГ, терапия левотироксином снижает риск развития сердечно-сосудистых событий [96]. P.W. Rosario и соавт. провели интересное исследование (n=252), в котором показали, насколько часто придется назначать заместительную терапию левотироксином всем небеременным женщинам с уровнем ТТГ в диапазоне от 4,0 до 10,0 мЕд/л при наличии у них либо антител к тиреопероксидазе, либо одного классического фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, повышение уровня ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, курение или семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний) или одного симптома гипотиреоза, который не мог быть объяснен никакими другими причинами. Оказалось, что левотироксин придется назначать 92% таких женщин [97].

Проблема референсных пределов ТТГ

Отдельного рассмотрения требует вопрос о нормальных значениях уровня ТТГ, а, соответственно, и целевого уровня этого гормона в сыворотке крови больных, принимающих заместительную терапию левотироксином по поводу гипотиреоза. В последние годы референсному интервалу ТТГ и особенно его верхнему пределу, используемому в настоящее время (4,0–5,0 мЕд/л), уделяется огромное значение [98]. В популяции уровень ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л встречается лишь у 5%, у остальных людей уровень ТТГ не превышает 2 мЕд/л [99]. Поэтому в последние годы проводятся крупные многоцентровые исследования, направленные на изучение верхненормального диапазона уровня ТТГ. В исследовании **NHANES III** было продемонстрировано, что уровень ТТГ между 2,5 и 5,0 мЕд/л определяется только примерно у 5% популяции [100]. Результаты исследования **SHIP** свидетельствуют о том, что верхний предел для уровня ТТГ в среднем равен 2,2 мЕд/л [101]. При этом в двух датских исследованиях референсный

диапазон для уровня ТТГ составил 0,4–3,6 мЕд/л и 0,4–4,07 мЕд/л соответственно [102, 103]. При анализе результатов этих исследований показано, что нижняя точка разделения референсного интервала ТТГ находится в интервале 0,2–0,4 мЕд/л, а верхний предел для нормального уровня ТТГ становится равным 2,5–3,0 мЕд/л (при использовании в качестве модели нормального распределения) [98].

К сожалению, к настоящему времени нет достаточной доказательной базы для определения верхненормального уровня ТТГ с учетом его влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность. Нет также весомых оснований для создания рекомендаций по назначению левотироксина всем больным с субклиническим гипотиреозом. Вероятно, назрела необходимость проведения крупных исследований, посвященных проблемам терапии субклинического гипотиреоза. Однако на сегодняшний день мы больше не можем не учитывать факт гипотиреоза уже на его субклинической стадии, прогнозируя риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациента.

Литература

1. Vanhaelst L., Neve P., Chailly P., Bastenie P.A. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema // *Lancet*. 1967. Vol. 14. № 2. P. 800–802. Steinberg A. D. Myxedema and coronary artery disease – a comparative autopsy study // *Ann. Intern. Med.* 1968. Vol. 68. № 2. P. 338–344.
2. Steinberg A.D. Myxedema and coronary artery disease – a comparative autopsy study // *Ann. Intern. Med.* 1968. Vol. 68. № 2. P. 338–344.
3. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // *JAMA*. 2010. Vol. 304(12). P. 1365–1374.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado Thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 526–534.
5. Fadeyev V., Zakharova S., Artemova A. et al. The epidemiology of the thyroid disorders in the elderly: results of screening in nursing homes in Moscow // *Turkish J. Endocrinol. and Metab.* 2004. Vol. 8 (Suppl. 1). P. 142 Abstracts of the 30th annual meeting of the European Thyroid Association.
6. Wilson S., Parle J.V., Roberts L.M. et al. Birmingham Elderly Thyroid Study Team. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91(12). P. 4809–4816.
7. Hak A.E., Pols A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132(4). P. 270–278.
8. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // *Circulation*. 2007. Vol. 116(15). P. 1725–1735.
9. Everett A., Umeda P., Sinha A. et al. Expression of myosin heavy chains during thyroid hormone-induced cardiac growth // *Fed. Proc.* 1986. Vol. 45. P. 2568–2572.
10. Rohrer D., Dillman W. Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the rat heart // *J. Biol. Chem.* 1988. Vol. 263. P. 6941–6944.
11. Ojamaa K., Kenessey A., Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart // *Endocrinol.* 2000. Vol. 141. P. 2139.
12. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G. & Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system // *Recent Progress in Hormone Research*. 2004. Vol. 59. P. 31–50.
13. Fukuyama K. et al. Downregulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. P. 598–603.
14. Davis P.J., Leonard J.L., Davis F.B. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone // *Frontiers in Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29. P. 211–218.
15. Tomanek R.J., Busch T.L. Coordinated capillary and myocardial growth in response to thyroxine treatment // *Anatomic. Record*. 1998. Vol. 251. P. 44–49.
16. Liu Y., Sherer B.A., Redetzke R.A., Gerdes AmM. Regulation of arteriolar density in adult myocardium during low thyroid conditions // *Vascular. Pharmacol.* 2010. Vol. 52. P. 146–150.
17. Luidens M.K., Mousa S.A., Davis F.B. et al. Thyroid hormone and angiogenesis // *Vascular Pharmacol.* 2010. Vol. 52. P. 142–145.
18. Anjos-Ramos L., Carneiro-Ramos M.S., Diniz G.P. et al. Early cardiac hypertrophy induced by thyroxine is accompanied by an increase in VEGF-A expression but not by an increase in capillary density // *Virchows Archiv*. 2006. Vol. 448. P. 472–479.
19. Biondi B., Palmieri E., Lombardi G. et al. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 968.
20. Bakker O., Hudig F., Meijssen S., Wiersinga W.M. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 249. P. 517–521.
21. Faure P., Ozil L., Artur Y., Chomard P. Thyroid hormone (T3) and its acetic derivative (TA3) protect low-density lipoproteins from oxidation by different mechanisms // *Biochimie*. 2004. Vol. 86. P. 411–418.
22. Rush J.M. Danzi S., Klein I. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy // *Endocrinologist*. 2006. Vol. 16. P. 279–285.
23. Drover V.A.B., Agellon L.B. Regulation of the human cholesterol 7-hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice // *Endocrinol.* 2004. Vol. 145. P. 547–581.
24. Salter A., Fischer S., Brindley D. Interaction of triiodothyronine, insulin, and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture // *Atherosclerosis*. 1988. Vol. 71. P. 77–80.
25. Scarabottolo L., Trezzi E., Roma P., Catapano A. Experimental hypothyroidism modulates the expression of low density lipoprotein receptor by the liver // *Atherosclerosis*. 1986. Vol. 59. P. 329–333.
26. Gross G., Sykes M., Arellano R. et al. HDL clearance and receptor-mediated catabolism of LDL are reduced in hyperthyroid rats // *Atherosclerosis*. 1987. Vol. 66. P. 269–275.
27. Packard C.J., O'Reilly D.S., Caslake M.J. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1148–1155.
28. Milionis H.J., Tambaki A.P., Kanioglou C.N. et al. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect // *Thyroid*. 2005. Vol. 15. P. 455–460.
29. Mertens A., Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis // *FASEB J*. 2001. Vol. 15. P. 2073–2084.
30. Cappola A., Lanenson P. Hypothyroidism and atherosclerosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 2438–2440.
31. Prieur X., Huby T., Coste H. et al. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5 // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 2753–2743.
32. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA*. 2004. Vol. 291. P. 228–238.
33. Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 260. P. 53.
34. Asvold B.O., Vatten L.J., Nilsen T.I., Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 156(2). P. 181–186 (33).
35. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I. et al. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168(8). P. 855–860.
36. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 2467–2472.
37. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // *JAMA*. 2010. Vol. 304(12). P. 1365–1374.
38. Maratou E., Hadjidakis D.J., Kollias A. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160. P. 785–790.
39. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis // *Thyroid*. 2004. Vol. 14. P. 443–446.
40. Mendall M.A., Strachman D.P., Butland B.K. et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in man // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 1584–1590.
41. Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G. et al. Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid artery stenosis in the Framingham Study population // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126. № 4. P. 1258S–1265S.
42. Jublanc C., Bruckert E., Giral P. et al. Relationship of circulating C-reactive protein levels to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemic euthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 172. P. 7–11
43. Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 166. P. 379–386.
44. Gursoy A., Ozduman Cin M., Kamel N., Gullu S. Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60(6). P. 655–659.
45. Luboshitzky R., Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism // *Neuroendocrinol. Lett.* 2004. Vol. 25(4). P. 262–266.
46. Cantarck Z., Cetinarslan B., Tarkun I. et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism // *Thyroid*. 2003. Vol. 13(10). P. 971–977.
47. Erem C. Thyroid disorders and hypercoagulability // *Semin. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 37(1). P. 17–26.
48. Laragh J.H., Sealey J.E. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT // *Am. J. Hypertens.* 2003. Vol. 16. P. 407–415.

49. Marcisz C., Jonderko G., Kucharz E.J. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy // *Am. J. Hypertens.* 2001. Vol. 14. P. 995–1002.
50. Volzke H, Alte D, Dorr M, et al. The association between subclinical hypothyroidism and blood pressure in a population-based study // *J. Hypertens.* 2006. Vol. 24. P. 1947–1953.
51. Velkoska Nakova V., Krstevska B., Bosevski M. et al. Dyslipidaemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism // *Prilozi.* 2009. Vol. 30(2). P. 93–102.
52. Duan Y., Peng W., Wang X. et al. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure // *Endocrine.* 2009. Vol. 35. P. 136–142.
53. Cai Y., Ren Y., Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data // *Hypertens Res.* 2011. Jul 28.
54. Iqbal A., Figsenschau Y., Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study // *J. Hum. Hypertens.* 2006. Vol. 20. P. 932–936.
55. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I., Vatten L.J. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92(3). P. 841–845.
56. Napoli R., Biondi B., Guardasole V. et al. Impact of hyperthyroidism and correction on vascular reactivity in humans // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 3076–3080.
57. Kim S.K., Kim S.H., Park K.S. et al. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement // *Endocr. J.* 2009. Vol. 56(6). P. 753–758.
58. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86(3). P. 1110–1115.
59. Gao N., Zhang W., Zhang Y.Z. et al. Carotid intima media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta analysis // *Atherosclerosis.* 2013. Vol. 227(1). P. 18–25.
60. Nagasaki T., Inaba M., Yamada S. et al. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism during normalization of thyroid function // *Biomed. Pharmacother.* 2007. Vol. 61(8). P. 482–487.
61. Dagne A.G., Lekakis J.P., Papaionnou T.G. et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism // *Int. J. Cardiol.* 2005. Vol. 103(1). P. 1–6.
62. Nagasaki T., Inaba M., Yamada S. et al. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160(3). P. 409–415.
63. Nagasaki T., Inaba M., Yamada S. et al. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160(3). P. 409–415. Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. Flow-mediated, endothelium dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and highnormal serum thyrotropin (TSH) values // *Thyroid.* 1997. Vol. 7. P. 411–414.
64. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hyperthyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 3731.
65. Schmidt-Ott U.M., Asceim D.D. Thyroid hormone and heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* 2006. Vol. 3. P. 114–119.
66. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C. et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. P. 132–136.
67. Iervasi G., Pingitore A., Landi P. et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease // *Circulation.* 2003. Vol. 107(5). P. 708–713.
68. Klein I. *Endocrine disorders and cardiovascular disease* // Zipes D.P., Libby P., Bonow R., Braunwald E., eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia, Pa. W.B. Saunders, 2005. P. 2051–2065.
69. Rodondi N., Bauer D.C., Cappola A.R. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52(14). P. 1152–1159.
70. Iacoviello M., Guida P., Guastamacchia E. et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14(26). P. 2686–2692.
71. Koglin J., Pehlivanli S., Shwaiblmair M. et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patient with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 38. P. 1934–1941.
72. Lee S.C., Stevens T.L., Sandberg S.M. et al. The potential of brain natriuretic peptide a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure // *J. Card. Fail.* 2002. Vol. 8. P. 149–154.
73. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Meier C. et al. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states // *Swiss Med Wkly.* 2005. Vol. 135(37–38). P. 549–554.
74. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. // *Endocr. Res.* 2007. Vol. 32(1–2). P. 1–8.
75. Schultz M., Faber J., Kistorp C. et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states // *Clin. Endocrinol.* 2004. Vol. 60. P. 54–59.
76. Manuchehri A.M., Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Atkin S.L. The effect of thyroid dysfunction on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations // *Ann. Clin. Biochem.* 2006. Vol. 43(Pt 3). P. 184–188.
77. Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Середенина Е.М., Рябцева О.Ю., Овчинников А.Г., Свирида О.Н. Эффективность и безопасность заместительной гормоно–терапии левотироксином у больных с субклиническим гипотиреозом и сердечной недостаточностью // *Кардиология.* 2011. № 51(5). С. 70–74.
78. Castro N., Scafidi V., Lo Baido R. et al. A. Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression // *J. Endocrinol. Invest.* 1994. Vol. 17. № 8. P. 641–646.
79. Haggerty J.J., Stern R.A., Mason G.A. et al. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? // *Am. J. Psych.* 1993. Vol. 150. № 3. P. 508–510.
80. Howland R.H. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment // *J. Clin. Psych.* 1993. Vol. 54. № 2. P. 47–54.43.
81. Jenvsovsky J., Ruzicka E., Spackova N., Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment // *Endocrin. Regulat.* 2002. Vol. 36. № 3. P. 115–122.
82. Gulseren S., Gulseren L., Hekimsoy Z. et al. Depression, anxiety, healthrelated quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction // *Archiv. Medic. Research.* 2006. Vol. 37. № 1. P. 133–139.
83. Villar H.C., Saconato H., Valente O., Atallah A.N. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007(3):CD003419
84. Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160(11). P. 1573–1575.
85. Ringel M.D., Mazzaferri E.L. Editorial: Subclinical Thyroid Dysfunction-Can There Be a Consensus about the Consensus // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* Vol. 90(1). P. 588–590.
86. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреозита у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* 2003. Т. 49(6)Ю С. 50.
87. Toft A. Thyroxine therapy // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331(3). P. 174–180.
88. Diez J., Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism inpatients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure // *J. Clin. Endocrin. Met.* 2004. Vol. 89. P. 4890–4897.
89. Asvold B.O., Vatten L.J., Midthjell K., Bjoro T. Serum TSH within the reference range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11 year follow up of the HUNT Study in Norway // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97(1). P. 93–99.
90. Razvi S., Ingloe L., Keeka G. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92(5). P. 1715–1723..
91. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86(3). P. 1110–1115.
92. Бланкова З.Н., Середенина Е.М., Агеев Ф.Т. Влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом // *Сердечная недостаточность.* 2011. Т. 12, № 1(63). С. 18–23.
93. Бланкова З.Н., Середенина Е.М., Кулев Б.Д. и др. Влияние гормон-заместительной терапии на состояние сосудистой стенки у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом // *Сердечная недостаточность.* 2012. Т. 13, №3(71). С. 167–171.
94. Villar H.C., Saconato H., Valente O., Atallah A.N. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 3. CD003419
95. Razvi S., Weaver J., Butler T. et al. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality // *Arch. Intern. Med.* 2012. Vol. 172(10). P. 811–817.
96. Rosario P.W., Calsolari M.R. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10mIU/L? // *Thyroid.* 2013. Vol. 23(5). P. 562–565.
97. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2009. Т. 5, №2.
98. Baloch Z., Carayon P., Conte&Devolv B. et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid.* 2003. Vol. 13. № 1. P. 3–126.
99. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH,T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 2. P. 489–499.
100. Vlzke H., Schmidt C.O., John U. et al. Reference levels for serum thyroid function tests of diagnostic and prognostic significance // *Horm. Metab Res.* 2010. Vol. 42(11). P. 809–814.
101. Jensen E., Hyltoft-Petersen P., Blaabjerg O. et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004. Vol. 42. № 7. P. 824–832.
102. Knudsen N., Bulow I., Jorgensen T. et al. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status // *Eur. J. Endocrinol. Eur. Federat. Endocr. Societ.* 2000. Vol. 143. № 4. P. 485–491.