
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Шатинская-Мыщик И.С., 2014
УДК 616.124.2-008.1-02:616.441-008.61-085.357

**ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ
ГИПОТИРЕОЗОМ**

И.С. ШАТИНСКАЯ-МЫЩИК

Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, г. Львов,
Украина

**THE IMPACT OF THYROID HORMONE REPLACEMENT THERAPY
ON LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS
WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM**

I.S. SHATYNSKA-MYTSYK

Lviv National Medical University, Ukraine

Субклинический гипотиреоз связан с умеренно повышенным риском развития событий, связанных с сердечной недостаточностью и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности среди пожилых лиц с уровнем тиреотропного гормона в пределах 7-10 мЕд/л. Целью нашего проспективного исследования было оценить влияние заместительной гормональной терапии низкими дозами L-тироксина (6.25-25 мкг/сут) на диастолическую функцию левого желудочка у больных с сопутствующим субклиническим гипотиреозом. В исследовании приняли участие 33 пациента (F/M: 24/9, средний возраст 51,21 ± 4,32 лет) с субклиническим гипотиреозом и 25 здоровых добровольца (F/M: 17/8, средний возраст 49,33 ± 3,67 лет). Всем пациентам и контрольной группе

проводили стандартную эхокардиографию и доплерографию. Среди стандартных индексов особое внимание было направлено на соотношение E/A (соотношение максимальных скоростей заполнения желудочка в ранней-E и поздней-A фазах) и определение толщины внутрижелудочковой перегородки. Все пациенты с субклиническим гипотиреозом получали заместительную гормональную терапию тироксином (средние дозы $19,35 \pm 3,67$ мкг/сут) в течение 6 месяцев с целью достижения эутиреоидного состояния. Исходно, пациенты с субклиническим гипотиреозом показали значительно более низкую E ($0,79 \pm 0,22$ против $0,93 \pm 0,19$, $p < 0,001$), E/A соотношение ($1,19 \pm 0,29$ против $1,31 \pm 0,25$, $p < 0,003$) и более высокую толщину межжелудочковой перегородки ($0,99 \pm 0,14$ против $0,89 \pm 0,18$, $p < 0,001$). После 6 месяцев заместительной гормональной терапии тироксином больные с субклиническим гипотиреозом продемонстрировали значительно более высокое соотношение E/A ($1,28 \pm 0,21$ против $1,19 \pm 0,29$, $p < 0,001$) и снижение толщины внутрижелудочковой перегородки ($0,92 \pm 0,16$ против $0,99 \pm 0,14$, $p < 0,001$). Заместительная гормональная терапия низкими дозами L-тироксина может улучшить диастолическую функцию левого желудочка у больных с субклиническим гипотиреозом. У пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, а также у пожилых людей необходимо внимательно следить за возникновением симптомов ятрогенного гипертиреоза в процессе титрования дозы тироксина.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, эхокардиография, диастолическая функция левого желудочка, сердечная недостаточность.

Subclinical hypothyroidism is associated with a moderately increased risk of developing events associated with heart failure and an increased risk of cardiovascular mortality among older persons with a TSH level within 7-10 honey/L. the Aim of our prospective study was to evaluate the effect of hormone replacement therapy with low doses of L-thyroxine (6.25-25 mg/day) on diastolic left ventricular function in patients with concomitant subclinical hypothyroidism. The study involved 33 patients (F/M: 24/9, the average age $51,21 \pm 4,32$ years) with subclinical hypothyroidism and 25 healthy volunteers (F/M: 17/8, the average age $49,33 \pm 3,67$ years). All patients and control group was performed by standard echocardiography and Doppler. Among the standard indexes, special attention was focused on the ratio E/a (ratio of maximal velocities of ventricular filling in early-E and late-A phases) and the determination of the thickness of the intraventricular septum. All patients with subclinical hypothyroidism had received hormone replacement ther-

apy with thyroxine (average dose $19,35 \pm 3.67$ mg/day) for 6 months in order to achieve a euthyroid state. Original, patients with subclinical hypothyroidism showed significantly lower E ($0,79 \pm 0,22$ against $0,93 \pm 0,19$, $p < 0.001$), E/A ratio ($1,19 \pm 0,29$ against $1,31 \pm 0,25$, $p < 0.003$) and a higher thickness of interventricular septum ($0,99 \pm 0,14$ against $0,89 \pm 0,18$, $p < 0.001$). After 6 months of hormone replacement therapy with thyroxine patients with subclinical hypothyroidism showed a significantly higher ratio of E/A ($1,28 \pm 0,21$ against $1,19 \pm 0,29$, $p < 0.001$) and a decrease in the thickness of the intraventricular septum ($0,92 \pm 0,16$ against $0,99 \pm 0,14$, $p < 0.001$). Hormone replacement therapy with low doses of L-thyroxine can improve diastolic left ventricular function in patients with subclinical hypothyroidism. In patients with cardiovascular risk factors and in the elderly it is necessary to closely monitor the occurrence of symptoms of iatrogenic hyperthyroidism during titration of the dose of thyroxine.

Keywords: subclinical hypothyroidism, echocardiography, left ventricular diastolic function, heart failure.

Введение

Субклиническая дисфункция щитовидной железы является широко распространенным явлением, особенно среди пожилого населения, с распространенностью субклинического гипотиреоза в пределах от 10% до 68,4% в отдельных популяциях пациентов, таких как, например, женщины в постменопаузе, по сравнению с относительно низкой распространенностью субклинического гипертиреоза, что составляет лишь около 1,5% [2, 3]. В то время как лечение манифестной формы гипотиреоза является общепринятой клинической практикой, вопрос показаний и порога уровня тиреотропного гормона (ТТГ) для коррекции субклинического гипотиреоза до сих пор остаются дискуссионными [1, 3, 4], поскольку дос-

тупные данные о рисках, связанных с субклиническим гипотиреозом, весьма ограничены [1, 4, 16].

Диагноз субклинического гипотиреоза подтверждается лабораторными исследованиями, такими как радиоиммунологический анализ (РИА) или иммуноферментный анализ (ELISA), в присутствии повышения уровня ТТГ более $> 4,0$ МЕ/л, и нормального уровня гормонов щитовидной железы (свободный тироксин (fT4) и свободный трийодтиронин (fT3)). Субклинический гипотиреоз диагностируется после исключения всех других причин повышенного уровня ТТГ. Симптомы субклинического гипотиреоза могут варьировать от полностью бессимптомного течения вплоть до манифестации средне-тяжелых неспецифических симпто-

мов гипотиреоза. Риск прогрессирования от субклинической дисфункции щитовидной железы к манифестной (т.е. клинического симптомного) гипотиреоза зависит от ряда факторов, включая следующие: исходный уровень ТТГ сыворотки, наличие антитиреоидных антител, семейный анамнез и наличие зоба. На данном этапе существует несколько руководств по скринингу функции щитовидной для общей медицинской практики. Дискутируется вопрос о наличии взаимосвязи между субклиническим гипотиреозом и риском развития либо прогрессирования различных сердечно-сосудистых заболеваний, а также исходом беременности, неврологическими и психическими заболеваниями, метаболическим синдромом, и проатерогенными изменениями липидного обмена.

Учитывая доступные данные о механизмах воздействия гормонов щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему, целесообразно было предположить вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистую эффектов при субклинической дисфункции щитовидной железы [5]. Тем не менее, клиническое значение этих эффектов до сих пор неясно [3, 8]. Субклинический гипотиреоз уже давно ассоциируют с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, а также с повышенным уровнем холестерина в крови; однако, на данный момент, убедительных данных о

сердечно-сосудистых конечных точках и смертности недостаточно для разработки четких алгоритмов для коррекции данного состояния [6, 7]. Субклинический гипотиреоз связан с умеренным повышением риска событий, связанных с сердечной недостаточностью, а также повышенным риском сердечно-сосудистой смертности среди пожилых людей с уровнем ТТГ в пределах $> 7-10$ мЕд/л. В то время как неблагоприятное влияние субклинического гипотиреоза на сердечно-сосудистый риск является общепризнанным в возрастной когорте $< 55-60$ лет, оно остается предметом споров в группе пожилых людей (старше 65 лет) и серьезно обсуждается для популяции гериатрического населения (> 80 лет) [14-16].

Данные о сердечно-сосудистом риске очень противоречивы [9-11], а рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые бы оценивали влияние заместительной гормональной терапии с низкой дозой тироксина на общие сердечно-сосудистые конечные точки, до сих пор не проводилось [3]. Недавнее популяционное исследование, в которое вошли взрослые в возрасте 70-79 лет с уровнем ТТГ ≥ 7.0 мЕд/л, продемонстрировало двукратное повышение риска событий, связанных с сердечной недостаточностью, преимущественно левого желудочка, по сравнению с эутиреоидными субъектами [10], к сожалению, данные эхокардиографии

не были проанализированы в вышеуказанном исследовании.

Во всем мире прослеживается тенденция к увеличению госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [12]. Таким образом, целесообразно проводить скрининг широко распространенных и легко диагностируемых, а также потенциально управляемых факторов риска для сердечной недостаточности. Консенсус касательно необходимости заместительной гормональной терапии при упомянутом состоянии, требует проведения масштабных рандомизированных клинических исследований с участием популяций различных пациентов (особенно, в отношении различных возрастных и половых групп, с учетом сопутствующих заболеваний) [13, 15]. Цельзаместительной терапии для большинства взрослых должна заключаться в достижении стабильного уровня ТТГ в пределах нижней половины диапазона референтной нормы (0,4-2,5 мЕд / л) [16]. Лучшее понимание феномена субклинического гипотиреоза, безусловно, в конечном счете, позволит улучшить отдаленные результаты для пациентов.

Цель исследования

Оценить влияние заместительной гормональной терапии низкими дозами L-тироксина (6.25-25.0 мкг/сут) на диастолическую функцию левого желудочка у больных с сопутствующим субклиническим гипотиреозом.

Материалы и методы

Уровни ТТГ, свободного тироксина (диапазон референтной нормы: 9-22 пмоль/л, свободного трийодтиронина (для исключения синдрома нетиреоидных заболеваний), а также антитиреоидных антител: антител к тиропероксидазе (ТРОAb), антител к тиреоглобулину (TGAb) были измерены с помощью радиоиммунологического анализа (РИА) с использованием тест-наборов Immunotech, (Франция). УЗИ щитовидной железы проводилось с целью исключения присутствия любого клинического заболевания щитовидной железы, а также узловых или кистозных поражений. Расчет объема щитовидной железы определяют в соответствии с уравнением Бруна и по сравнению с референтными данными для соответствующего возраста и пола сопоставимой популяции.

Уровни ТТГ натощак были измерены в начале исследования из образцов сыворотки, отобранных у (n=141) участников, выбранных соответственно среди пациентов, поступивших в отделение семейной медицины Львовской городской больницы экстренной помощи с различными коморбидными заболеваниями. В связи с тем, что наш главный объект исследования относился к не диагностированной дисфункции щитовидной железы, пациенты, принимающие гормоны щитовидной железы или литий до начала исследования (n=19)

или другие лекарства, которые могут повлиять на скрининг панели щитовидной железы, в том числе антитиреоидные препараты (N = 2), кортикостероиды (n=13) и амиодарон (n=5), были исключены из исследования.

Участники исследования были разделены на 2 группы в зависимости от данных показательной тиреоидной панели (табл. 1):

1. Эутиреоидные пациенты: ТТГ (0.45-4.0 МЕ/л), а также fT4 в диапазоне нормальных референтных значений (n= 25).

2. Пациенты с субклиническим гипотиреозом: ТТГ > 4,0 и <20 мЕд/л с нормальным уровнем fT4 (n = 33). На основании руководств Европейской Ассоциации Тиреоидологии 2013 по лечению субклинического гипотиреоза [16], рабочей группы по профилактическим мероприятиям Соединенных Штатов Америки (USPSTF, United States Preventive Services Task Force) [1] и консенсусе экспертов [3], субклинический гипотиреоз был классифицирован в соответствии с уровнем ТТГ следующим образом: незначительное повышение: 4,0-10,0 мМЕ/л (n=26), и значительное повышение: ≥ 10 мЕд/л (n=6), учитывая вероятность более высокого риска выше этой границы. Для последующего анализа, легкую степень субклинического гипотиреоза подразделяли на следующие уровни ТТГ: 4.0-6.9 (незначительное повышение, n=17) и 7.0-9.9 (умеренное повы-

шение, n= 9), в соответствии с последним руководством USPSTF [1].

Участники исследования, чьи результаты свидетельствовали о синдроме нетиреоидных заболеваний (низкий или нормальный ТТГ и низкий уровень fT3, n=2), клиническом тиреотоксикозе (ТТГ <0.10 с повышенным fT4, n=5) или явном гипотиреозе (TSH ≥ 20 мЕд/л с fT4 <9 пмоль/л, n = 37) были исключены из исследования.

В исследуемую группу включили 33 пациента (F/M: 24/9, средний возраст составил $51,21 \pm 4,32$ года) с субклиническим гипотиреозом, диагностированным на основании повышенного уровня тиреотропного гормона (>4.0 мЕд/л) и нормальных уровней свободного трийодтиронина и свободного тироксина, 25 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу (F/M: 17/8, средний возраст $49,33 \pm 3,67$ лет), вошли в группу контроля. Все участники подписали письменное информированное согласие; Экспертный совет на месте исследования утвердил протокол исследования.

Все пациенты и контрольная группа прошли стандартную эхокардиографию и доплерографию. Помимо стандартных индексов, особое внимание было направлено на соотношение E/A (отношение максимальных скоростей заполнения желудочка в ранней-E и поздней-A фазах) и определение толщины внутрижелудочковой перегородки.

Все пациенты с субклиническим гипотиреозом получали заместительную терапию L-тироксина в течение 6 месяцев до достижения эутиреоидного состояния с регулярным мониторингом уровней ТТГ. Пациенты были повторно тщательно обследованы через 3, 6 месяцев лечения.

Результаты и их обсуждение

Уровни ТТГ более 4,0 мЕд/л и нормальные уровни fT4 подтвердили наличие субклинического гипотиреоза (табл. 1). Пациенты с повышенным уровнем ТТГ с меньшей вероятностью являлись мужчинами, чем женщинами (28 против 72%, $p < 0,001$), что согласу-

ется с имеющимися данными о распространенности [2, 3, 14]. Поскольку есть некоторые показания для расширения диапазона референтных значений для уровней ТТГ с увеличением возраста, таким образом, что так называемое незначительное повышение в диапазоне от 4.0 до 7.0 мЕд/л («серая зона») для людей пожилого возраста (> 80 лет) может рассматриваться как вариант физиологической адаптации к старению [16], поэтому мы включали в наше исследование пациентов данной возрастной группы, только если они продемонстрировали умеренное (7.0-9.9 мЕд / л) или значительное повышение уровня ТТГ (> 10 мЕд/л).

Таблица 1

Гипофизарно-тиреоидная панель и уровни антитиреоидных антител у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению со здоровыми лицами

Гипофизарно-тиреоидная панель	Субклинический гипотиреоз	Группа контроля (эутиреоз)	p 1,2
ТТГ (мЕд/л)	11.82±0.56	2.63±1.21	<0.05*
fT4 (пкмоль/л)	19.21±2.32	18.73±2.61	>0.05
fT3 (пкмоль/л)	7.82±1.33	8.91±3.53	>0.05

* $p < 0.05$ – достоверная разница по сравнению с группой контроля

Уровни антитиреоидных антител были в пределах диапазона нормальных значений, а также отсутствовали какие-либо отклонения на УЗИ щитовидной железы, такие как гипэхогенная или неоднородная эхо-картина щитовидной железы, которые могут появ-

ляться еще до повышения уровня циркулирующих аутоантител, являясь доказательством аутоиммунной реакции щитовидной железы и возможной трансформации субклинической дисфункции в манифестный гипотиреоз [14, 16]. На наш взгляд, целесообраз-

ным является проведение анализа уровней антитиреоидных антител у пациентов с повышенным уровнем ТТГ с целью прогнозирования быстрой

трансформации субклинического гипотиреоза в аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) с манифестным гипотиреозом (табл. 2).

Таблица 2

Антитиреоидные антитела и объем щитовидной железы, измеренный посредством с помощью ультразвука по уравнению Брунна у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению со здоровыми лицами

Параметры	Субклинический гипотиреоз	Группа контроля (эутиреоз)	p 1,2
ТАТПО (мЕд/л)	11.31±3.32	12.73±2.51	>0.05
ТАТГ (мЕд/л)	9.24±2.52	8.65±3.31	>0.05
Объем щитовидной железы, см ³	11.24±1.52	12.1±3.41	>0.05

* p<0.05 – достоверная разница по сравнению с группой контроля

Все пациенты с субклиническим гипотиреозом получали заместительную терапию L-тироксином. Мы выбрали монотерапию L-тироксином, в отличие от комбинированного лечения препаратами Т4/Т3, которые теоретически могут обеспечить некоторые клинические преимущества, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы, в связи с тем, что мета-анализ одиннадцати исследований с привлечением более 1200 пациентов с гипотиреозом не продемонстрировал каких-либо убедительных доказательств преимущества комбинированной терапии [18]. Средние дозы L-тироксина составили 19,35±3,67 мкг/сутки для достижения эутиреоидного состояния, что оказалось в целом ниже, чем в отдельных

исследованиях (94-109 мкг/сутки) [17], в которых был установлен более низкий целевой уровень ТТГ в 0,5-1,5 мЕд/л. Мы установили целевой уровень ТТГ в нижней половине диапазона референтной нормы (0,4-2,5 мЕд/л) в соответствии с руководством ЕТА по лечению субклинического гипотиреоза за 2013, принимая во внимание возраст пациента и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Только у 2 пациентов (6%) из группы исследования наблюдались симптомы ятрогенного гипертиреоза, который был успешно скорректирован снижением дозы L-тироксина.

Исходно, у пациентов с субклиническим гипотиреозом параметры диастолической функции, рассчитанные с помощью доплер-эхо-

кардиографии продемонстрировали значительно более низкую максимальную скорость заполнения желудочка в ранней-Е фазе ($0,79 \pm 0,22$ против $0,93 \pm 0,19$, $p < 0,001$), что отражает ухудшение ранней (пассивной) фазы диастолы, требующей высокопотребления энергии, а именно релаксации левого желудочка. Кроме того, были зарегистрированы низкое доплерсоотношение ранней к поздней фазе скорости трансмитрального потока – Е/А ($1,19 \pm 0,29$ против $1,31 \pm 0,25$, $p < 0,003$) и более высокая толщина межжелудочковой перегородки ($0,99 \pm 0,14$ против $0,89 \pm 0,18$, $p < 0,001$) (табл. 3), что свидетельствует об ухудшении преимущественно диастолической сердечной функции и

отражает увеличение системного сосудистого сопротивления, что согласуется с имеющимися данными о повышенной распространенности событий, связанных с сердечной недостаточностью у пожилых пациентов с субклиническим гипотиреозом (> 65 лет с уровнем ТТГ плазмы >10 мЕд/л) без предыдущих сердечно-сосудистых факторов риска [23], при этом оба состояния могут отражать механизмы адаптации организма к старению [19]. К таким механизмам относятся интерстициальный фиброз и потеря кардиомиоцитов, а также гипертрофия левого желудочка и ремоделирование сердца, что способствует развитию сердечной дисфункции, особенно диастолической [16, 22].

Таблица 3

Эхокардиографические параметры у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению со здоровыми лицами

Параметры	Субклинический гипотиреоз	Группа контроля (эутиреоз)	P 1,2
Е	0.79 ± 0.22	0.93 ± 0.19	$p < 0.001^*$
Е/А	1.19 ± 0.29	1.31 ± 0.25	$p < 0.003^{\#}$
IVST ¹	0.99 ± 0.14	0.89 ± 0.18	$p < 0.001^*$

* $p < 0.001$ – достоверная разница по сравнению с группой контроля

[#] $p < 0.003$ – достоверная разница по сравнению с группой контроля

IVST¹ – толщина межжелудочковой перегородки

Через 6 месяцев заместительной терапии L-тироксина у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдалось значительно более высокое со-

отношение Е/А ($1,28 \pm 0,21$ против $1,19 \pm 0,29$, $p < 0,001$) и снижение толщины внутрижелудочковой перегородки ($0,92 \pm 0,16$ против $0,99 \pm 0,14$, p

<0,001) (рис. 1), что свидетельствует о том, что диастолическая функция, пострадавшая вследствие субклинического гипотиреоза, может быть эффективно обратима за счет заместитель-

ной терапии L-T4. Примечательно, что появилась тенденция к улучшению диастолической функции уже после 3 месяцев терапии, хотя статистически недостоверная ($p > 0,05$).

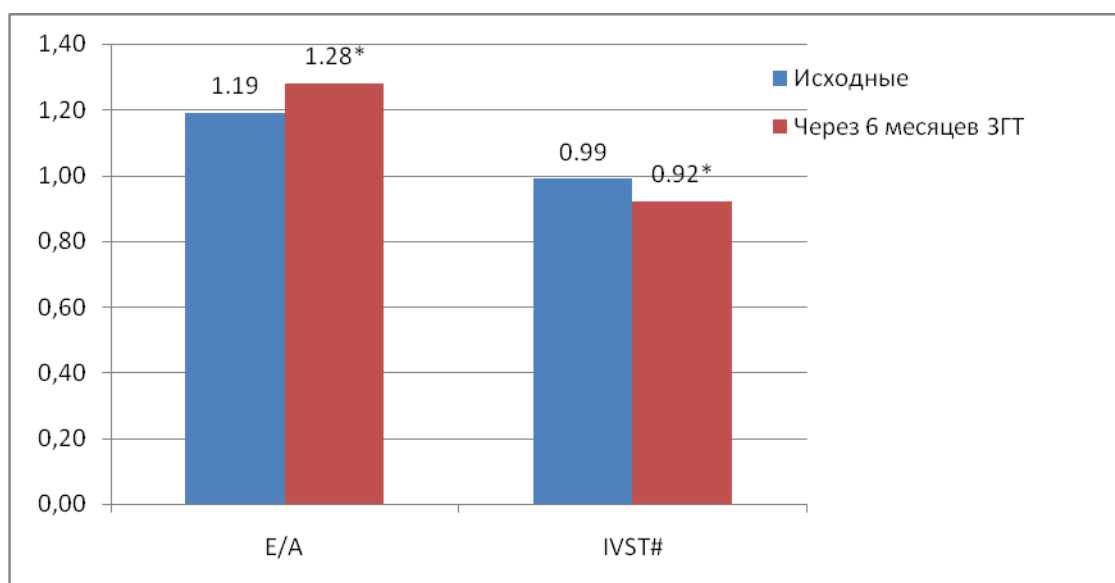


Рис. 1. Эхокардиографические параметры у пациентов с субклиническим гипотиреозом в процессе заместительной гормональной терапии

* $p < 0.001$ – достоверная разница в сравнении с исходными значениями до проведения ЗГТ
IVST# – толщина межжелудочковой перегородки

Снижение коэффициента E/A после лечения свидетельствует об улучшении пассивной фазы процесса релаксации левого желудочка, возможно, связанное с благоприятными изменениями уровня метаболизма или уменьшением рабочей нагрузки на миокард в результате нормализации диастолического артериального давления или в результате комбинации

обоих факторов. Интересно, что нам удалось достичь статистически значимых изменений в эхокардиографических параметрах, отражающих диастолическую функцию путем введения относительно низких доз заместительной гормональной терапии ($19,35 \pm 3,67$ мкг/сут), по сравнению с другими исследованиями, где были назначены более высокие дозы L-

тироксина, чему способствовало то, что мы не ставили низкий целевой уровень ТТГ, требующий агрессивной заместительной гормональной терапии, особенно у пожилых лиц.

Наши результаты продемонстрировали, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с трудноуловимым, притом обратимым ухудшением функции миокарда, особенно диастолической, в отсутствие значительного ухудшения систолической функции. Существуют четкие доказательства преимуществ коррекции уровня ТТГ посредством заместительной гормональной терапии в целях предотвращения или, по крайней мере, отсрочки развития сердечной недостаточности у молодых людей [16, 23, 24], но это менее очевидно для лиц старшего возраста (<70-75 лет), и до сих пор остается дискуссионным для пожилых лиц (>80-85 лет), поскольку незначительное повышение уровней ТТГ может оказаться даже полезным в качестве механизмов возрастной адаптации [20, 21], что свидетельствует об острой необходимости в проведении РКИ воздействия заместительной гормональной терапии на основные сердечно-сосудистые конечные точки с вовлечением лиц с субклиническим гипотиреозом старше 65 лет и 80 лет.

Выводы

Заместительная гормональная терапия низкими дозами L-тироксина

может улучшить диастолическую функцию левого желудочка у больных с субклиническим гипотиреозом, поэтому может быть рекомендована для данной категории пациентов с целью предотвращения или задержки развития доклинической сердечной дисфункции, а также профилактики развития клинически значимой дисфункции миокарда. У пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, а также у пожилых людей необходимо внимательно следить за симптомами ятрогенного гипертиреоза в процессе титрования дозы. Целевой уровень ТТГ, особенно для популяции пожилых, остается предметом широкой дискуссии и требует дальнейших полномасштабных РКИ на больших группах пациентов.

Литература

1. Helfand M. Screening for sub-clinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force / M. Helfand // *Ann Intern Med.* – 2004. – №140. – P. 128-141.
2. Hollowell JG. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / JG Hollowell [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – №87. – P. 489-499.
3. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for di-

agnosis and management / M.I. Surks [et al.] // *Jama.* – 2004. – Vol. 291. – P. 228-238.

4. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society / H. Gharib [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 581-585, discussion 586-587.

5. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system / I. Klein, K. Ojamaa // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 501-509.

6. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart / B. Biondi [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2002. – Vol. 137. – P. 904-914.

7. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism / B. Biondi // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17. – P. 625-630.

8. Cappola A.R. Subclinical thyroid dysfunction and the heart / A.R. Cappola // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 3404-3405.

9. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults / A.R. Cappola [et al.] // *Jama.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1033-1041.

10. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death / N. Rodondi [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 2460-2466.

11. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease

/ JP. Walsh [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 2467-2472.

12. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society / SA. Hunt [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 154-235.

13. Raza S.A. Subclinical hypothyroidism: Controversies to consensus / S.A. Raza, N. Mahmood // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2013. – Suppl 3. – P. 636-642.

14. Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly? / G. Pasqualetti [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98, №6. – P. 2256-2266.

15. Thyroid Dysfunction, Cardiac Function and the Risk of Heart Failure: The Cardiovascular Health Study / N. Rodondi [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, №14. – P. 1152-1159.

16. Pearce. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / Pearce [et al.] // *Eur Thyroid J.* – 2013. – №2. – P. 215-228.

17. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclini-

cal hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment / R. Jorde [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 145-153.

18. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxinemonotherapy for clinical hypothyroidism: metaanalysis of randomized controlled trials / S. Grozinsky-Glasberg [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 2592-2599.

19. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study / N. Rodondi [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1152-1159.

20. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age / J. Gussekloo [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2591-2599.

21. Familial longevity is associated with decreased thyroid function / MP. Rozing [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 4979-4984.

22. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism / B. Biondi [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1999. – Vol. 84, №6. – P. 2064-2067.

23. Impact of subclinical hypothyroidism treatment in systolic and diastolic cardiac function / RM. Martins [et al.] // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2011. – Vol. 55, №7. – P. 460-467.

24. I.S. Shatynska-Mytsyk, O. Makar, YU. Mytsyk, Zaremba E. Patent of Ukraine #63523. Method of intermittent replacement therapy of subclinical hypothyroidism in women with CHD in menopause.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шатинская-Мыщик Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, ассист. кафедры семейной медицины ФДПО, ассист. кафедры лучевой диагностики и терапии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, г. Львов, Украина.

E-mail: shatynska@yandex.ru.