

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ФОНЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА

Кузнецова О. Е., Кружалин Е. Е., Кутелев Г. Г., Черкашин Д. В., Никашин А. Н.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кружалин Егор Евгеньевич,
ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова»
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: gogil01@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.03.2023
и принята к печати 16.05.2023.

Резюме

Первичный гипотиреоз — одна из самых распространенных эндокринных патологий. Выделяют две формы гипотиреоза: манифестную и субклиническую. Субклинический гипотиреоз (СГ) — распространенное заболевание, диагностируемое при повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальном уровне свободного тироксина (Т4) сыворотки крови. Актуальность проблемы обусловлена также трудностями диагностики СГ в связи с его малосимптомным или асимптомным течением и многочисленными «масками»: кардиологическими, гастроэнтерологическими, ревматологическими, гематологическими, психиатрическими. Большое разнообразие причин развития гипотиреоза также затрудняет своевременную диагностику.

Имеется множество исследований, доказывающих влияние СГ на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и его ассоциацию с более высоким риском сердечно-сосудистых событий. Частой сердечной аномалией, наблюдаемой при СГ, является диастолическая дисфункция и артериальная гипертензия (АГ) преимущественно диастолического характера. При этом вопрос о назначении заместительной терапии Левотироксином натрия все еще остается спорным. Отсутствие общепринятых рекомендаций делает необходимым проведение дальнейших исследований в области данной проблемы для разработки единых алгоритмов по лечению пациентов с СГ, в том числе с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

ССЗ является частым спутником гипотиреоза. При этом все исследования в отношении заместительной терапии СГ имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными, вследствие чего требуются дальнейшие исследования с большим числом пациентов для выявления влияния СГ на состояние сердечно-сосудистой системы.

В настоящем обзоре авторами обобщены и представлены имеющиеся данные о частоте распространения, патогенетических механизмах, сердечно-сосудистой патологии при СГ, а также его лечении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, заместительная терапия, Левотироксин натрия, сердечная недостаточность, субклинический гипотиреоз.

Для цитирования: Кузнецова О.Е., Кружалин Е.Е., Кутелев Г.Г., Черкашин Д.В., Никашин А.Н. Особенности течения кардиоваскулярной патологии на фоне субклинического гипотиреоза. Трансляционная медицина. 2023;10(3):209-222. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-209-222.

PECULIARITIES OF THE COURSE OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Olesya E. Kuznetsova, Egor E. Kruzhalin, Gennady G. Kutelev,
Dmitry V. Cherkashin, Alexey N. Nikashin

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Egor E. Kruzhalin,
Military Medical Academy,
Akademika Lebedeva str., 6, Saint
Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: gogil01@mail.ru

Received 03 March 2023; accepted 16 May
2023.

Abstract

Primary hypothyroidism is one of the most common endocrine pathologies. Subclinical hypothyroidism (SH) is a common disorder diagnosed with elevated levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and normal serum free thyroxine (T4) levels. There are also the difficulties in diagnosing SH due to its low-symptomatic or asymptomatic course and numerous “masks”: cardiological, gastroenterological, rheumatological, hematological, psychiatric. A wide variety of causes also makes timely diagnosis difficult.

There are many studies proving the effect of SH on the state of the cardiovascular system (CVS) and its association with a higher risk of cardiovascular events. Diastolic dysfunction and arterial hypertension (AH) are commonly observed. Of note, the issue of prescribing replacement therapy with Levothyroxine sodium is still controversial. It is necessary to conduct further research in order to develop unified algorithms for the treatment of patients with FH, including those with concomitant cardiovascular diseases (CVD).

CVD is a frequent companion of hypothyroidism. The studies on FH replacement therapy are of low methodological quality and their conclusions on the outcomes of interest are not consistent. Thus, further studies with a large number of patients are required to identify the effect of FH on the state of the CVS.

In this review, the authors summarize and present the available data on the incidence, pathogenetic mechanisms, cardiovascular pathology in HF, as well as its treatment.

Key words: arterial hypertension, diastolic dysfunction, heart failure, replacement therapy, sodium levothyroxine, subclinical hypothyroidism.

For citation: Kuznetsova OE, Kruzhalin EE, Kutelev GG, Cherkashin DV, Nikashin AN. Peculiarities of the course of cardiovascular pathology in subclinical hypothyroidism. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):209-222. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-209-222.

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, АИЗ — аутоиммунные заболевания, АИТ — аутоиммунный тиреоидит, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МГ — манифестный гипотиреоз, МЦ — микроциркуляторное русло, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, САД — систолическое

артериальное давление, СГ — субклинический гипотиреоз, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ТПО — тиреопероксидаза, ТТГ — тиреотропный гормон, Т4 — тироксин (тетрайодтиронин), Т3 — трийодтиронин, ЩЖ — щитовидная железа.

Введение

Первичный гипотиреоз — одна из самых распространенных эндокринных патологий. Выделяют две формы гипотиреоза: манифестную и субклиническую. Наибольший интерес сейчас представляет субклинический гипотиреоз (СГ), определяемый как повышенный уровень ТТГ при нормальных уровнях свободного Т3, Т4. СГ можно классифицировать как степень 1 (ТТГ > 4,0 или 4,5, но < 10 мЕд/л) или степень 2 (ТТГ > 10 мЕд/л). Тем не менее, нет единого мнения о том, что представляет собой «нормальный» верхний предел ТТГ, что приводит к разногласиям по поводу определения, распространенности и клинической значимости СГ [1]. Заявленная распространенность СГ в опубликованных отчетах колеблется от 5 % до 15 % взрослого населения [2], чаще встречается у женщин и пожилых людей [3]. Этот широкий диапазон отражает то, что на уровни ТТГ в сыворотке могут влиять различные факторы: возраст, пол, индекс массы тела (ожирение приводит к увеличению выработки ТТГ — это, вероятно, связано с эффектами лептина, секретируемого в жировой ткани, на выработку гипоталамического тиреотропин-релизинг-гормона [4, 5]), раса, привычки к курению, потребление йода, время отбора проб, сопутствующие заболевания и лечение, а также используемые пороговые концентрации ТТГ в сыворотке. Возраст является одним из ведущих факторов, влияющих на риск сердечно-сосудистых заболеваний в популяции СГ, и в нескольких наблюдениях пришли к выводу, что пожилые люди с СГ могут иметь более низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем молодые [6]. В то же время метаанализ нескольких проспективных когортных исследований на уровне пациентов показал, что СГ связан с более высоким риском сердечно-сосудистых событий и смертности у людей с более высокими уровнями ТТГ в сыворотке, особенно у лиц с уровнями ТТГ > 10 мЕд/л независимо от возраста [7].

Актуальность проблемы обусловлена также трудностями диагностики СГ в связи с его малосимптомным или асимптомным течением и многочисленными «масками»: кардиологическими, гастроэнтерологическими, ревматологическими, гематологическими, психиатрическими [8]. Большое разнообразие причин развития гипотиреоза также затрудняет своевременную диагностику.

Несмотря на то что СГ связан с учащением ССЗ [9], его роль как этиологического фактора и фактора, утяжеляющего течение сердечно-сосудистой патологии, недооценена. В частности, при проведении диагностического поиска причин АГ пониженную функцию ЩЖ зачастую даже не рассма-

тривают в связи с имеющим широкую известность, но несвоевременным представлением о гипотензии у пациентов с СГ.

Опасность СГ заключается в том, что явных клинических проявлений еще нет, а каскад патогенетических реакций уже запущен. Поэтому оценка вклада СГ в развитие сердечно-сосудистой патологии и решение вопроса о необходимости заместительной терапии представляет собой важную задачу для врачей.

По мнению ряда авторов, СГ вносит негативный вклад в структурную перестройку сердца в виде формирования гипертрофии ЛЖ [10]. При этом компенсация гипотиреоза приводит к нормализации функции ССС [11]. Однако, согласно другим публикациям, компенсация гипотиреоза не всегда оказывает благоприятное влияние на сопутствующую АГ, не устраняет дислипидемию и не нормализует показатели внутрисердечной гемодинамики [12]. Таким образом, характер взаимосвязи между тиреоидным статусом и состоянием ССС нуждается в дальнейшем изучении.

От субклинического гипотиреоза до манифестного один шаг

У 60 % пациентов с СГ 1 степени ТТГ снижается до нормального уровня в течение 5 лет [13]. Ежегодная скорость прогрессирования до МГ у таких пациентов составляет от 2 % до 4 %, в зависимости от статуса антител к ТПО [14]. У пожилых участников (65 лет и старше) нормализация ТТГ в течение 2 лет составила 46 % у участников с СГ 1 степени с уровнем ТТГ от 4,5 до 6,9 мЕд/л, в группе с СГ 2 степени нормализация ТТГ наблюдалась лишь в 7 % случаев. Нормализация произошла у 48 % участников с СГ, у которых не было антител к ТПО. И наоборот, СГ 2 степени связан с повышенной частотой прогрессирования до МГ, особенно у женщин и у пациентов с положительными антителами к ТПО [15]. В проспективном исследовании у 40 % пациентов с исходным уровнем ТТГ от 10 до 14,9 мЕд/л и у 85 % с уровнем ТТГ от 15 до 19,9 мЕд/л развился МГ в течение среднего периода наблюдения 31,7 месяца [14]. Представленные результаты исследований относят пациентов с СГ 2 степени к группе повышенного риска в манифестации гипотиреоза.

Влияние СГ на ССС

В настоящее время влияние гормонов ЩЖ на ССС не вызывает сомнений. Многие исследования отмечают, что тиреоидные гормоны являются важными регуляторами сердечной функции и гемодинамики [16, 17]. На внутренней стороне

плазматической мембраны кардиомиоцитов были обнаружены специальные рецепторы для тиреоидных гормонов, по числу которых миокард занимает ведущее место среди других тканей организма человека [18]. Гормоны ЩЖ также оказывают прямое инотропное и хронотропное действие на сердце, положительно регулируя экспрессию генов β 1-адренорецепторов [19].

СГ связан с диастолической гипертензией, нарушением сосудистой функции и повышенной гиперплазией интимы сонных артерий [20]. Воздействие тиреоидных гормонов на сосудистую сеть включает геномные и негеномные механизмы, которые проявляются как на уровне гладких мышц сосудов, так и на уровне эндотелиальных клеток. Негеномные эффекты включают активацию ионных каналов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) и регуляцию специфических путей передачи сигнала. Активация путей фосфатидилинозитол-3-киназы и серин/треонинпротеинкиназы вызывает выработку эндотелиального оксида азота, что приводит к снижению системного сосудистого сопротивления за счет его воздействия на гладкомышечные клетки сосудов, а недостаток гормонов ЩЖ, наблюдаемый при гипотиреозе, в свою очередь, приводит к повышению ОПСС [21]. Кроме того, пониженное содержание тиреоидных гормонов в крови приводит к утолщению комплекса интима-медиа сонных артерий, что было продемонстрировано в метаанализе с участием 3 602 пациентов [22], и уменьшению скорости диастолического расслабления желудочков [23].

Несколько исследований показали, что гормоны ЩЖ регулируют эндотелиальную выработку оксида азота и сосудистый тонус, и что у пациентов с гипотиреозом (как явным, так и субклиническим) наблюдается нарушение функции эндотелия, которое улучшается при заместительной терапии Левотироксином натрия [24, 25].

Значительно повышенные значения скорости пульсовой волны и ДАД были отмечены у пациентов с СГ [26]. М. Masaki и соавторы (2014 г.) провели перекрестное исследование, чтобы оценить связь уровня гормонов щитовидной железы с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) и диастолической функцией ЛЖ. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с СГ были значительно выше значения N-концевого проBNP (NT-proBNP), С-реактивного белка (CRP) и ЛПИ [27]. Результаты других исследований также доказали, что при СГ артериальная жесткость повышена и улучшается при терапии L-тироксином [28, 29]. Несколько факторов, вероятно, могут способствовать жесткости артерий и эндотелиальной дисфункции при СГ, включая гиперлипидемию и провоспалитель-

ное состояние [30]. В Роттердамском исследовании кальцификация аорты и распространенность инфаркта миокарда были выше у пациентов с СГ, которые были серопозитивными для аутоантител к щитовидной железе, чем у пациентов только с СГ [31]. Считается, что как гиперлипидемия, так и антитела к щитовидной железе снижают экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, тем самым нарушая вазодилатацию [32].

Недостаток тиреоидных гормонов оказывает также выраженное влияние и на сосуды микроциркуляторного русла (МЦ), что проявляется падением тканевой перфузии, градиента артериовенозного давления и застоем крови в венах, при меньшей выраженности нарушений тонуса резистивных сосудов и прекапиллярных сфинктеров [33]. В исследовании наших коллег было выявлено значительное перераспределение составляющих амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у больных с субклиническим гипотиреозом, что обусловило снижение эффективности микроциркуляции. Это указывает на снижение функционального вклада активных регуляторных влияний в МЦ и затрудняет одну из основных задач МЦ, которая заключается в том, чтобы избежать слишком сильного повышения гидростатического давления в капиллярах, что в дальнейшем может обусловить развитие отеков [34].

Таким образом, недостаток гормонов ЩЖ нередко приводит к повышению ОПСС, что обуславливает преимущественно диастолический характер гипертензии, нарушению микроциркуляции и к снижению сердечного выброса, вызванному брадикардией, уменьшением наполнения ЛЖ [23] и сердечной сократимости.

СМАД у пациентов с АГ при СГ

АГ является частым спутником гипотиреоза. Когорта WhickhamSurvey выявила более высокие значения систолического и диастолического артериального давления у лиц с СГ, чем у лиц с эутиреоидным контролем [35]. По данным СМАД ее особенностями АГ, протекающей на фоне СГ, является повышение ДАД, вариабельность САД, повышение или недостаточное снижение АД ночью [36], что было связано с поражением органов-мишеней, нарушениями мозгового кровообращения, ССЗ и смертностью [37, 38]. В нескольких исследованиях было показано, что АГ при гипотиреозе, в том числе и СГ, обычно несет диастолический или систоло-диастолический характер и усугубляется в ночные часы [39]. Влияние СГ на показатели суточного АД у больных АГ сводилось к статистически значимому увеличению процента

non-dipper и, в меньшей степени, over-dipper [40]. Метаанализ поперечных исследований, посвященный корреляции между субклинической дисфункцией щитовидной железы и уровнями АД, показал, что субклинический гипотиреоз связан с повышением САД и ДАД [41]. Однако есть исследования с противоположными результатами. Так, в работе Н. Völzke и коллег (2009 г.) продемонстрировано отсутствие статистически значимой связи между СГ и изменениями уровня АД [20].

СГ может приводить к недостаточному контролю АД. Снижение функции ЩЖ является фактором риска неэффективности проводимой гипотензивной терапии. Достижение эутиреоза способствует снижению уровня АД и нормализации его суточного профиля [42]. В то же время есть исследование, отображающее отсутствие статистически значимой разницы между уровнями АД в группах пациентов с АГ в сочетании с СГ и с АГ в сочетании с компенсированным гипотиреозом [43].

Функция миокарда при АГ и СГ

Известно, что для больных АГ с гипотиреозом характерна ГЛЖ в сочетании с его диастолической дисфункцией [44]. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали в нескольких клинических исследованиях с помощью доплер-эхокардиографии и радионуклидной вентрикулографии у пациентов с тиреоидитом Хашимото и умеренным повышением ТТГ и сравнивали ее с контрольной группой пациентов, у которых уровень ТТГ находился в пределах нормальных значений. В проведенных исследованиях пациенты с СГ имели более длительное время изоволюметрического расслабления ЛЖ, чем контрольная группа, и уменьшенное время до пиковой скорости наполнения [45, 46].

Корреляционный анализ в одном из исследований показал прямую взаимосвязь между уровнем ТТГ крови и фракцией выброса левого желудочка, что указывает на возможное влияние ТТГ на состояние систолической функции сердца у больных гипотиреозом [43]. У пациентов с СГ, в сравнении с пациентами здоровой контрольной группы, было зарегистрировано нарушение функции левого желудочка в покое, определяемое увеличением отношения периода предвыброса (PEP) к времени выброса левого желудочка (LVET) [45, 46].

По данным метаанализа у пациентов с СГ хуже параметры диастолической функции ЛЖ, оцененные с помощью тканевой доплер-эхокардиографии, по сравнению со здоровой контрольной группой, подобранной по возрасту и полу [47]. Замедленная скорость расслабления ЛЖ может ухуд-

шать наполнение желудочков во время физической нагрузки, что приводит к нарушению уже систолической функции сердца и снижает толерантность к физической нагрузке у пациентов с СГ [48].

СГ и СН

СГ встречается у 6 % пациентов с СН [49]. Уровни Т3 в сыворотке могут быть независимым предиктором дисфункции ЛЖ и функционального класса СН [50]. Кроме того, изменение метаболизма ТГ связано с худшим прогнозом у пациентов с дисфункцией ЛЖ как при острой, так и при хронической СН [51, 52]. В частности, пациенты со сниженной фракцией выброса ЛЖ и низким Т3 имеют более высокую смертность, чем пациенты с аналогичными фракциями выброса ЛЖ, но нормальным Т3 [53]. Этот результат был подтвержден в большой многоцентровой когорте пациентов с СН и дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 35 %), у которых изменение уровней Т3 и Т4 было связано со значительно повышенным риском смерти [54]. При проведении заместительной терапии регистрируется значительное снижение уровней альдостерона и NT-proBNP [55]. Однако эти результаты не подтвердились в другом исследовании у пациентов с СН и умеренной дисфункцией ЛЖ (средняя фракция выброса 43 %) [56].

Данные исследований демонстрируют противоречивые результаты. Предполагают, что заместительная терапия может принести пользу только определенной группе пациентов, доза и способ введения могут влиять на ее эффективность. Ни в одном из интервенционных исследований не было выявлено побочных эффектов заместительной терапии у пациентов с СН, и терапия хорошо переносилась.

Эти результаты подчеркивают важную конечную цель лечения тиреоидными гормонами, которая заключается в восстановлении и поддержании уровней циркулирующих ТТГ, Т4, Т3 в пределах соответствующих референтных диапазонов. Отсутствуют крупные многоцентровые исследования, подтверждающие определенную роль лечения тиреоидными гормонами при СН. Учитывая, что СН поражает миллионы людей в мире и что терапия тиреоидными гормонами может быть безопасной и эффективной, заместительная терапия может быть клинически полезной и экономически эффективной, если она будет подтверждена в крупномасштабных испытаниях.

Тромбогенез и СГ

При СГ активность фактора VII и отношение активности фактора VII к антигену фактора VII были значительно повышены у женщин с СГ

по сравнению с контрольной группой [57]. Другое исследование показало снижение активности антитромбина III и повышение уровня фибриногена, фактора VII и антигена-ингибитора активатора плазминогена у пациентов с СГ, что объясняет потенциальное состояние гиперкоагуляции [58]. Это также подтверждается исследованием, в котором была обнаружена более низкая глобальная фибринолитическая активность, такая как активатор тканевого плазминогена, у пациентов с СГ, чем у контрольной группы с эутиреоидным состоянием [59]. Влияние ТГ на функцию тромбоцитов неясно [60]. Исследование с использованием перфузионной камеры Бадимона, *ex vivo* модели разрыва бляшки в умеренно стенозированной коронарной артерии, показало увеличение количества тромбов у пациентов с СГ через 7–10 дней после инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по сравнению с эутиреоидными пациентами, несмотря на двойную антитромбоцитарную терапию (рис. 1) [61]. Это повышенное тромбогенное состояние может частично объяснить более высокий сердечно-сосудистый риск, наблюдаемый у пациентов с СГ. Таким образом, изменение уровней ТГ влияет на свертывание крови и имеет связь с тромботическими событиями у пациентов с СГ, хотя точная клиническая значимость этого вывода неясна и требует дальнейшего изучения.

Изменение липидного спектра при СГ

Влияние СГ на гиперлипидемию не столь однозначно [62]. Считается, что для дислипидемии при СГ характерно снижение активности как липопротеинлипазы в жировой ткани, так и активности печеночной липазы в печени, что способствует повышению уровня триглицеридов в сыворотке крови [63]. Гиперлипидемия при СГ связана со снижением

рецепторов ЛПНП, что приводит к снижению клиренса холестерина из печени и снижению активности холестерин-7 α -гидроксилазы, которая активируется ТГ, при расщеплении холестерина [64, 65]. Исследования показали, что снижение ХС-ЛПНП составило примерно 0,3 ммоль/л (11,6 мг/дл) [66].

Таким образом, связь, если она присутствует, скорее всего, будет слабой, так как СГ способствует небольшому увеличению уровня ХС-ЛПНП в сыворотке в пределах 0,1–0,4 ммоль/л (от 3 до 15 мг/дл) [67]. Кохрейновский обзор 6 РКИ пришел к выводу, что лечение Левотироксином при СГ не оказывает общего эффекта на снижение общего холестерина, но предполагает тенденцию к снижению уровня холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) менее 4 ммоль/л (155 мг/дл) [68].

СГ связан с нарушением липидного обмена, характеризующимся нормальным или слегка повышенным уровнем общего холестерина, повышенным уровнем ЛПНП и низким уровнем ЛПВП. Теоретически это может способствовать высокому риску ССЗ, в том числе и АГ.

Вклад полиморфизма генов в гипотиреоз

Доказано, что определенную роль в развитии заболеваний ЩЖ играет генетический фактор. Ряд генов ассоциирован с развитием АИЗ ЩЖ, такие как молекула цитотоксических Т-лимфоцитов-4 (CTLA4), протеинтирозинфосфатаза 22 (PTPN22), а также гены, влияющие на противодействие окислительному стрессу (ОС), в частности ген глутатион-S-трансферазы (GST). Наличие полиморфизмов этих генов может приводить к воспалению в ЩЖ, что способно стать причиной ее гипофункции. Также существует связь гена фосфодиэстеразы 8В (PDE8B) и увеличения уровня ТТГ. Важную роль в развитии АИЗ ЩЖ играют полиморфизмы генов,

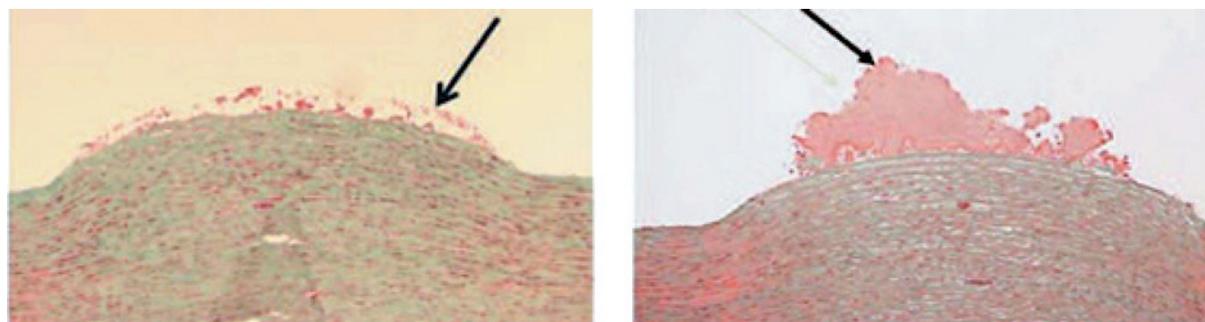


Рис. 1. Репрезентативная картина тромба у пациентов с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом

Figure 1. Representative picture of thrombus in patients with subclinical hypothyroidism and euthyroidism

которые ответственны за экспрессию различных цитокинов, таких как молекулы антигенов лимфоцитов человека II класса (HLA-II), молекулы Fc-рецептора, подобного белку 3 (FcRL3), CD152 и CD40 [69].

CTLA-4 играет важную роль в иммунной регуляции, подавляя активацию Т-клеток антигенпрезентирующими клетками. У пациентов с АИТ с гипотиреозом наблюдался значительный избыток аллеля G по сравнению с контрольной группой. Установлено, что генотипы GG и AG чаще встречаются у пациентов с АИТ с гипотиреозом, чем в контроле. Эти результаты позволяют предположить, что область гена CTLA-4 на хромосоме 2q33 является локусом предрасположенности к АИТ с гипотиреозом [70].

Значимую роль при развитии АИЗ ЩЖ играет также полиморфизм гена RTPN22. В проведенном ранее исследовании демонстрируется, что среди семейных случаев АИЗ ЩЖ преобладали пациенты с хроническим АИТ с исходом в гипотиреоз — 66 %. АИТ у родителя и потомка встречался в 55 % семей. В группе sibсов АИТ имел место у обоих родственников в 54 % семей. Носительство аллеля T полиморфизма C1858T гена RTPN22 ассоциировано с риском развития АИЗ ЩЖ в группе потомков женского пола [71]. Однако в данном исследовании не было получено различий в распределении частот генотипов полиморфизма гена CTLA4 у пациентов с семейными случаями АИЗ ЩЖ по сравнению с группой контроля.

Глутатион-S-трансферазы являются биомаркерами воспаления и окислительного стресса. Эти ферменты фазы II играют важную роль в детоксикации ксенобиотических соединений. Особое внимание в ходе исследований было сосредоточено на генах GSTA1, GSTM1, GSTO2, GSTP1 и GSTT1, чтобы оценить, связаны ли полиморфизмы генов GST с гипотиреозом. В исследовании обнаружили различия в распределении генотипов между людьми с гипотиреозом и контролем только для полиморфизма GSTO2*N142D. Логистический регрессионный анализ после поправки на возраст и пол подтвердил эту положительную связь. Фермент GSTO2 может катализировать несколько реакций, важных для противодействия окислительному стрессу: у субъектов с аллелем D142 может быть дефицит антиоксидантной ферментативной системы. Снижение антиоксидантной способности может вызвать усиление окислительного стресса. Результаты показывают, что GSTO2 может повышать восприимчивость к риску заболевания и действовать как фактор риска гипотиреоза у пациентов [72].

Еще одно исследование, в котором изучалась роль полиморфизма rs4704397 в гене PDE8B, демонстрирует, что полиморфизм данного гена связан с изменением концентрации ТТГ в сыворотке крови в общей популяции. Уровень ТТГ варьировал в зависимости от генотипа и был самым высоким у лиц с генотипом AA. У большей части женщин с генотипом AA концентрация ТТГ превышала 4,21 мМЕ/л, что является верхней границей референтного диапазона. Таким образом, можно сделать вывод о том, что генетическая изменчивость уровня ТТГ, выражающаяся в развитии СГ, связана с генотипом PDE8B rs4704397 [73].

Полученные результаты позволяют рекомендовать изучение данных полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием СГ.

Диагностика гипотиреоза: лабораторная и инструментальная

Скрининг на гипотиреоз оправдан в отдельных группах населения (например, новорожденные, лица старшего возраста с факторами риска), в которых гипотиреоз относительно более распространен, особенно потому, что он может стать причиной серьезного уровня заболеваемости, а его проявления могут быть малозаметными.

Приоритет тестирования в диагностике гипотиреоза отдается, прежде всего, определению ТТГ высокочувствительным методом гормонального анализа. В тех случаях, когда уровень ТТГ не укладывается в диапазон нормальных значений, проводится определение свободного Т4. В клинической практике имеется возможность определять и свободные, и связанные с белками фракции гормонов. Величина общих Т4 и Т3 в большей степени зависит от концентрации связывающих белков, чем от степени нарушения функции ЩЖ. При увеличении содержания транспортных белков (контрацептивы, беременность) или при их снижении (андрогены, цирроз печени, нефротический синдром, генетические нарушения) происходит изменение общей концентрации гормонов, при этом содержание свободных фракций не меняется. В большинстве случаев нет показаний к назначению теста на общий трийодтиронин (Т3) или свободный Т3 в сыворотке у пациентов с гипотиреозом, потому что уровни циркулирующего Т3 при гипотиреозе относительно сохраняются за счет активации тканевых дейодиназ; таким образом, они не дают дополнительной информации о тяжести гипотиреоза.

Следует отметить, что уровни ТТГ в сыворотке имеют суточный характер, при этом самые высокие уровни появляются ближе к вечеру и вечером [74]. Кроме того, увеличение возраста связано

с естественным повышением уровня ТТГ в сыворотке у лиц с явно нормальной функцией ЩЖ [75].

При впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном свободном Т4 необходимо провести повторное определение этих гормонов через 2–3 месяца, поскольку в ряде случаев повышение ТТГ может быть транзиторным и вызвано рядом причин: перенесенной тяжелой нетиреоидной патологией, подострым, послеродовым или «молчащим» тиреоидитом, приемом лекарственных препаратов (в том числе амиодарона, препаратов лития), феноменом макроТТГ.

Присутствие анти-ТПО и анти-ТГ идентифицирует хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) как основную причину недостаточной функции ЩЖ [76].

К дополнительным методам, уточняющим диагноз, относятся: сонография ЩЖ, изотопная сканиграфия, тонкоигольная пункционная биопсия ткани ЩЖ.

Сонография ЩЖ часто показывает гипозоногенную картину при хроническом лимфоцитарном тиреоидите [74], но визуализация ЩЖ не рекомендуется пациентам с гипотиреозом, если один или более узлов не идентифицируются при пальпации или случайно при других визуализирующих исследованиях.

Критерии и возможности медикаментозной коррекции

Опубликованные данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, изучающих эффект Левотироксина натрия у пациентов с СГ, неоднозначны. Клиническое исследование пациентов с СГ, получающих терапию Левотироксином натрия в течение года, показало, что заместительная терапия значительно улучшила структуру, функцию и механику сердца у пациентов с СГ [77]. Метаанализ 21 исследования, включая исследование TRUST с участием пациентов 65 лет и старше [78], не выявил различий в общем качестве жизни или симптомах, связанных с дисфункцией щитовидной железы, между участниками с субклиническим гипотиреозом, получавшими Левотироксин натрия и плацебо. Не было обнаружено различий в отношении множественных вторичных исходов, включая депрессию, состояние когнитивных функций, усталость, мышечную силу, систолическое артериальное давление, ИМТ [79]. При этом метаанализ из 12 рандомизированных исследований, не включавший исследование TRUST, показал, что терапия Левотироксином натрия была связана со снижением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и улучшением липидного профиля [80].

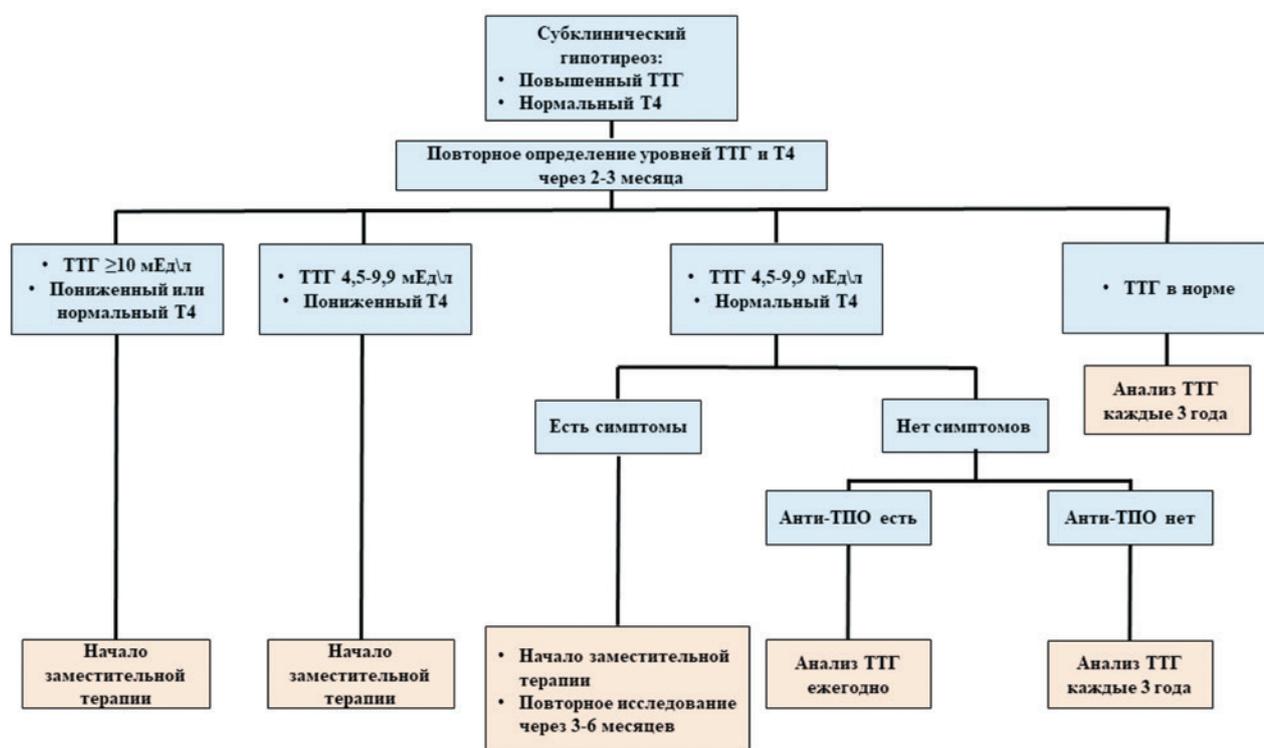


Рис. 2. Алгоритм лечения субклинического гипотиреоза у небеременных взрослых

Figure 2. Algorithm for management of subclinical hypothyroidism in non-pregnant adults

В связи с отсутствием РКИ, надежно подтверждающих, что лечение Левотироксином натрия может предотвратить развитие и прогрессирование ССЗ, единая тактика ведения таких пациентов не разработана.

Согласно национальному руководству заместительная терапия Левотироксином натрия рекомендуется при повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 4–10 мЕд/л, а также у лиц старше 55 лет и при наличии ССЗ [81].

Европейские рекомендации предполагают, что лечение следует рассматривать только у пациентов с более тяжелым заболеванием (ТТГ в сыворотке > 10 мU/l), симптомами гипотиреоза или в возрасте моложе 70 лет, особенно при наличии других факторов риска ССЗ [82].

Консенсус-группа Американской ассоциации клинических эндокринологов, Американской ассоциации щитовидной железы и Эндокринного общества рекомендовала не назначать гормональную терапию, если ТТГ < 10 мU/L, но признала целесообразным лечение, если ТТГ > 10 мU/L [83].

Практический алгоритм лечения субклинического гипотиреоза основан на американских и европейских рекомендациях (рис. 2) [84]. При определении повышенного уровня ТТГ в сыворотке крови анализ следует повторить через 2–3 месяца, так как у пациентов с транзиторным тиреоидитом и нетиреоидными заболеваниями может наблюдаться спонтанная нормализация функции ЩЖ. У пациентов с персистирующим СГ с уровнем ТТГ 10 мЕд/л следует рассмотреть возможность лечения Левотироксином натрия, особенно если пациент моложе 70 лет, имеет симптомы гипотиреоза и другие сердечно-сосудистые факторы риска. У пациентов с уровнем ТТГ < 10 мЕд/л и симптомами гипотиреоза целесообразно назначение Левотироксина натрия в течение 3–6 месяцев для оценки симптоматического эффекта. Бессимптомным пациентам с уровнем ТТГ < 10 мЕд/л лечение Левотироксином натрия не показано, но следует ежегодно контролировать функцию щитовидной железы при наличии анти-ТПО и каждые 3 года при отсутствии антител к ТПО. У пациентов, начинающих принимать Левотироксин, следует повторно

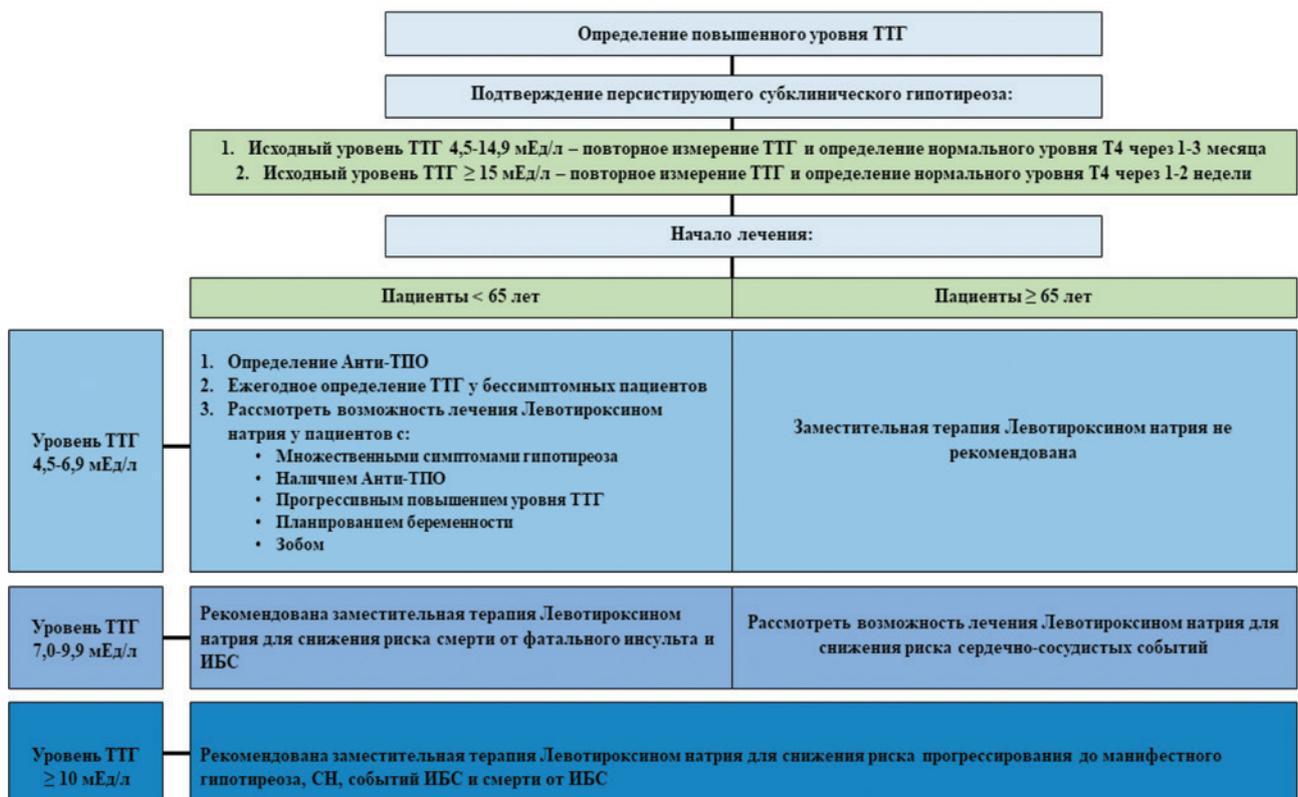


Рис. 3. Общий терапевтический подход к лечению субклинического гипотиреоза у небеременных взрослых

Figure 3. General Therapeutic Approach to the Management of Subclinical Hypothyroidism in Nonpregnant Adults

проверить уровень ТТГ через 2 месяца после начала терапии и соответствующим образом скорректировать дозировку. После подбора необходимой дозы оценивать уровень ТТГ необходимо не реже одного раза в год, чтобы убедиться, что не происходит подавления ТТГ [82, 83]. При СГ небольшие дозы Левотироксина натрия (25–75 мкг) достаточны для восстановления нормального уровня ТТГ в сыворотке крови у большинства пациентов [13].

В. Biondi и соавторы (2019 г.) предложили следующий алгоритм ведения пациентов с СГ (рис. 3).

Роль заместительной терапии Левотироксином натрия в контроле АД у больных с АГ и гипотиреозом

По мнению одних исследователей, влияние гипотиреоза на артериальное давление обычно обратимо при заместительной терапии гормонами щитовидной железы, но зависит от степени и продолжительности состояния, а также от возраста пациента. Полная обратимость менее вероятна с возрастом, и у этих пациентов может потребоваться дополнительная антигипертензивная терапия [85]. Патологические процессы, возникающие в результате гипотиреоза, показывают разные результаты изменения после лечения гормонами щитовидной железы. В одном исследовании с участием 30 пациентов с гипотиреозом и гипертензией жесткость аорты уменьшилась после лечения у всех пациентов, но гипертония была полностью обратимой только у 50 % [86]. Другие авторы в своем исследовании продемонстрировали положительный эффект заместительной терапии у пациентов с СГ в виде значимого снижения уровня САД и ДАД [87]. Однако крупных рандомизированных клинических исследований по изучению влияния терапии Левотироксином натрия на уровень АД у пациентов с АГ и СГ не проводилось, в результате чего объективно оценить роль заместительной терапии в лечении АГ при СГ не представляется возможным.

Заключение

ССЗ является частым спутником гипотиреоза. При этом все исследования в отношении заместительной терапии СГ имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными, вследствие чего требуются дальнейшие исследования с большим числом пациентов для выявления влияния СГ на состояние сердечно-сосудистой системы.

Концентрация ТТГ в сыворотке может превышать верхний предел традиционного референтного диапазона у пожилых пациентов. Это явление,

вероятно, привело к переоценке истинной распространенности субклинического гипотиреоза у лиц старше 70 лет. У пациентов с циркулирующими антителами к тиреопероксидазе существует более высокий риск прогрессирования от субклинического до явного гипотиреоза. В отсутствие крупных рандомизированных исследований, показывающих пользу от терапии Левотироксином, обоснование лечения основано на потенциальном снижении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и возможности предотвращения прогрессирования до манифестного гипотиреоза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, et al. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4):1224–1230. DOI: 10.1210/jc.2006-2300.
2. Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, et al. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108(3):225–233. DOI: 10.1007/s00392-018-1340-1.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(4):526–534. DOI: 10.1001/archinte.160.4.526.
4. Kok P, Roelfsema F, Frölich M, et al. Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11):6185–6191. DOI: 10.1210/jc.2005-0003.
5. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4):R137–152. DOI: 10.1530/EJE-14-0067.
6. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61(2):232–238. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02088.x.
7. de Castro AL, Fernandes RO, Ortiz VD, et al. Thyroid hormones improve cardiac function and decrease expression of pro-apoptotic proteins in the heart of rats 14 days after infarction. *Apoptosis.* 2016; 21(2):184–194. DOI: 10.1007/s10495-015-1204-3.

8. Verbovoy AF, Dolgikh YuA, Verbovaya NI. Hypothyroidism is an interdisciplinary problem. *Russian Medical Inquiry*. 2022; 6(9):509–515. In Russian [Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И. Гипотиреоз — междисциплинарная проблема. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022; 6(9):509–515]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515.
9. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010; 304(12):1365–1374. DOI: 10.1001/jama.2010.1361.
10. Morgunova T, Manuilova Y, Fadeyev V. Social and Medical Aspects of Replacement Thyroxine Therapy: Factors of Compensation Quality. *Clinical and experimental thyroidology*. 2007; 3(3):12–24. In Russian: [Моргунова Т., Мануилова Ю., Фадеев В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2007; 3(3):12–24]. DOI:10.14341/ket20073312-24.
11. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol*. 2004; 95(2–3):135–143. DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.05.015.
12. lausen P, Mersebach H, Nielsen B, et al. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(6):932–937. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03410.x.
13. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019; 322(2):153–160. DOI: 10.1001/jama.2019.9052.
14. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(10):4890–4897. DOI: 10.1210/jc.2003-032061.
15. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(3):1095–1104. DOI: 10.1210/jc.2009-1977.
16. Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7):3455–3461. DOI: 10.1210/jc.2003-032143.
17. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 344(7):501–519. DOI: 10.1056/NEJM200102153440707.
18. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*. 2010; 31(2):139–170. DOI: 10.1210/er.2009-0007.
19. Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation*. 1997; 96(2):592–598. DOI: 10.1161/01.cir.96.2.592.
20. Völzke H, Ittermann T, Schmidt CO, et al. Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161(4):615–621. DOI: 10.1530/EJE-09-0376.
21. Kuzman JA, Gerdes AM, Kobayashi S, et al. Thyroid hormone activates Akt and prevents serum starvation-induced cell death in neonatal rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2005; 39(5):841–844. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.07.019.
22. Gao N, Zhang W, Zhang YZ, et al. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013; 227(1):18–25. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.070.
23. Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, et al. Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation. *Can J Physiol Pharmacol*. 1989; 67(9):1007–1010. DOI: 10.1139/y89-158.
24. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, et al. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism*. 2004; 53(3):278–279. DOI: 10.1016/j.metabol.2003.10.003.
25. Razvi S, Ingoe 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; 92(5):1715–1723. DOI: 10.1210/jc.2006-1869.
26. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1):154–158. DOI: 10.1210/jc.2005-1342.
27. Masaki M, Komamura K, Goda A, et al. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J*. 2014; 78(6):1494–500. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1556.
28. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(6):2126–2132. DOI: 10.1210/jc.2005-2108.
29. Dage AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol*. 2005; 103(1):1–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.05.068.
30. Türemen EE, Çetinarslan B, Şahin T, et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2011; 58(5):349–354. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-333.
31. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women:

the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 132(4):270–278. DOI: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.

32. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(8):3731–3737. DOI: 10.1210/jc.2003-030039.

33. Durygina YM, Strongin LG, Nekrasova TA. Hemodynamics in arterial hypertension concurrent with subclinical bypothyroidism. *Problems of Endocrinology.* 2008; 54(1):13–16. In Russian [Дурыгина Е.М., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Гемодинамика при сочетании артериальной гипертензии с субклиническим гипотиреозом. *Проблемы эндокринологии.* 2008; 54(1):13–16]. DOI: 10.14341/probl200854113-16.

34. Bychina ES, Panchenkova LA. Functional Specifications of Microcirculation in Patients with Arterial Hypertension Associated with Metabolic Syndrome and Subclinical Hypothyroidism. *Medical Visualization.* 2013; 6:100–104. In Russian [Бычина Е.С., Панченкова Л.А. Функциональные характеристики микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом. *Медицинская визуализация.* 2013; 6:100–104].

35. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, et al. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(4):1734–1740. DOI: 10.1210/jc.2009-1749.

36. Savchuk NO, Kozhanova TA, Gagarina AA, et al. Specifics of 24-hour blood pressure and heart rate variability in hypertensive patients depending on thyroid function state. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik.* 2018; 21(4):57–64. In Russian [Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Гагарина А.А. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от состояния функции щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21(4):57–64].

37. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res.* 2015; 116(6):1034–1045. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303755.

38. Redon J, Lurbe E. Nocturnal blood pressure versus nondipping pattern: what do they mean? *Hypertension.* 2008; 51(1):41–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101337.

39. Models E, Refractory IN. *Вестник КазНМУ, № 1 – 2014.* 2014; 204–207.

40. Nekrasova TA, Strongin LG, Morozova EP, et al. Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status. *Clinical and experimental thyroidology.* 2015;

11(2):55–62. In Russian [Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Морозова Е.П. и др. Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней. *Клиническая и экспериментальная тиреология.* 2015; 11(2):55–62]. DOI: 10.14341/ket2015255-62.

41. 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; 34(10):1098–1105. DOI: 10.1038/hr.2011.91.

42. Feskova AA, Drobysheva ES, Ovsyannikov ES, et al. Clinical features of arterial hypertension at subclinical thyroid hypofunction. *Applied Information Aspects of Medicine.* 2015; 6:35–42. In Russian [Феськова А.А., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С. и др. Влияние субклинической гипофункции щитовидной железы на клиническое течение гипертонической болезни. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2015; 6:35–42].

43. Nikolaeva AV. Structural and functional changes of cardiovascular system in primary hypothyroidism co-existent with hypertension. “Arterial’naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2015; 21(4):403–408. In Russian [Николаева А.В. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гипотиреозом и сопутствующей артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2015; 21(4):403–408]. DOI: 10.18705/1607-419x-2015-21-4-403-408.

44. Savchuk NO, Kozhanova TA, Savchuk EA, et al. Cardiac remodeling hypertensive patients with different forms of thyroid dysfunction. *Arterial Hypertension.* 2018; 24:538–547. In Russian [Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Савчук Е.А. и др. Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2018; 24:538–547]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547.

45. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155(1):3–9. DOI: 10.1530/eje.1.02174.

46. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol.* 2003; 91(11):1327–1330. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00322-9.

47. Chen X, Zhang N, Cai Y, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: a meta-analysis. *J Cardiol.* 2013; 61(1):8–15. DOI: 10.1016/j.jjcc.2012.08.017.

48. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008; 29(1):76–131. DOI: 10.1210/er.2006-0043.
49. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2010; 15(2):155–169. DOI: 10.1007/s10741-008-9126-6.
50. Pingitore A, Iervasi G, Barison A, et al. Early activation of an altered thyroid hormone profile in asymptomatic or mildly symptomatic idiopathic left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2006; 12(7):520–526. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.05.009.
51. Chen P, Li S, Lei X, et al. Free triiodothyronine levels and short-term prognosis in chronic heart failure patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci.* 2015; 350(2):87–94. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000524.
52. Hayashi T, Hasegawa T, Kanzaki H, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2016; 3(3):168–176. DOI: 10.1002/ehf2.12084.
53. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005; 118(2):132–136. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.052.
54. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, et al. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(1):48–55. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.004.
55. Pingitore A, Galli E, Barison A, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4):1351–1358. DOI: 10.1210/jc.2007-2210.
56. Holmager P, Schmidt U, Mark P, et al. Long-term L-Triiodothyronine (T3) treatment in stable systolic heart failure patients: a randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled intervention study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83(6):931–937. DOI: 10.1111/cen.12648.
57. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31(2):131–137. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2001.00777.x.
58. Cantürk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2003; 13(10):971–977. DOI: 10.1089/105072503322511382.
59. Guldiken S, Demir M, Turgut B, et al. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2005; 52(3):363–367. DOI: 10.1507/endocrj.52.363.
60. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, et al. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8):3006–3012. DOI: 10.1210/jc.2006-2644.
61. Viswanathan G, Balasubramaniam K, Hardy R, et al. Blood thrombogenicity is independently associated with serum TSH levels in post-non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):E1050–E1054. DOI: 10.1210/jc.2013-3062.
62. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004; 2(4):351–355. DOI: 10.1370/afm.79.
63. Chrysant SG. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications. *Int J Clin Pract.* 2020; 74(7):e13499. DOI: 10.1111/ijcp.13499.
64. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(16):1781–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
65. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002; 12(4):287–293. DOI: 10.1089/10507250252949405.
66. 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; 260(1):53–61. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01652.x.
67. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44(6):643–649. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1996.739560.x.
68. Villar HC, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2007(3):CD003419. DOI: 10.1002/14651858.CD003419.pub2.
69. Xiaoheng C, Yizhou M, Bei H, et al. General and Specific Genetic Polymorphism of Cytokines-Related Gene in AITD. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017:3916395. DOI: 10.1155/2017/3916395.
70. Nithyananthan R, Heward JM, Allahabadia A, et al. Polymorphism of the CTLA-4 gene is associated with autoimmune hypothyroidism in the United Kingdom. *Thyroid.* 2002; 12(1):3–6. DOI: 10.1089/105072502753451896.
71. Rymar OD, Mikitinskaya AK, Maksivov VN, et al. Association of candidate gene polymorphisms for autoimmune thyroid diseases in patients with familial diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology.* 2016; 12(2):46–54. In Russian [Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н. и др. Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов аутоиммунных заболеваний у лиц с семейными случаями диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2016; 12(2):46–54] DOI:10.14341/ket2016246-54.
72. Piacentini S, Monaci PM, Polimanti R, et al. GSTO2*N142D gene polymorphism associated with

hypothyroidism in Italian patients. *Mol Biol Rep.* 2013; 40(2):1967–1971. DOI: 10.1007/s11033-012-2253-0.

73. Shields BM, Freathy RM, Knight BA, et al. Phosphodiesterase 8B gene polymorphism is associated with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(11):4608–4612. DOI: 10.1210/jc.2009-1298.

74. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017; 390(10101):1550–1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.

75. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12):4575–4582. DOI: 10.1210/jc.2007-1499.

76. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18(6):988–1028. DOI: 10.4158/EP12280.GL.

77. Ilic S, Tadic M, Ivanovic B, et al. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: the effects of one-year levothyroxine treatment. *Med Sci Monit.* 2013; 19:960–968. DOI: 10.12659/MSM.889621.

78. Stott DJ, Rodondi N, Bauer DC, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 377(14):e20. DOI: 10.1056/NEJMc1709989.

79. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018; 320(13):1349–1359. DOI: 10.1001/jama.2018.13770.

80. Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, et al. Effect of thyroxin treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): A meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24:643–659. DOI:10.5551/jat.39917.

81. Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology. National leadership. Short edition.* M.: GEOTAR-Media, 2013. P. 752. In Russian [Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 752].

82. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(4):215–228. DOI: 10.1159/000356507.

83. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18(6):988–1028. DOI: 10.4158/EP12280.GL.

84. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health.* 2017; 23(2):55–62. DOI: 10.1177/2053369117705058.

85. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens.* 1998; 12(2):79–82. DOI: 10.1038/sj.jhh.1000574.

86. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002; 143(4):718–724. DOI: 10.1067/mhj.2002.120766.

87. Pandrc MS, Ristić A, Kostovski V, et al. Calculation of left ventricular volumes and systolic indices in monitoring the therapeutic effect of levothyroxine replacement therapy in subclinical hypothyroidism. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(10):e14577. DOI: 10.1111/ijcp.14577.

Информация об авторах:

Кузнецова Олеся Евгеньевна, клинический ординатор ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Кружалин Егор Евгеньевич, слушатель ординатуры ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Кутелев Геннадий Геннадьевич, к.м.н., старший преподаватель кафедры Военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, начальник кафедры Военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Никашин Алексей Николаевич, к.м.н., преподаватель кафедры Военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Author information:

Olesya E. Kuznetsova, resident, Military Medical Academy;

Egor E. Kruzhalin, resident, Military Medical Academy; Gennady G. Kutelev, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Naval therapy, Military Medical Academy;

Dmitry V. Cherkashin, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Naval therapy, Military Medical Academy;

Alexey N. Nikashin, MD, PhD, Lecturer, Department of Naval therapy, Military Medical Academy.