

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН ДИСЛИПИДЕМИИ

Будневский А. В., Кравченко А. Я., Дробышева Е. С., Феськова А. А.

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 394036 Воронеж, Россия

Для корреспонденции: Феськова Анна Александровна — аспирант; e-mail: annushkafeskova@yandex.ru

Субклинический гипотиреоз (СГТ) – это клиничко-лабораторный синдром, характеризующийся повышением уровня тиреотропного гормона при нормальном уровне тироксина и трийодтиронина. Большое количество работ посвящено исследованию нарушения обмена липидов при СГТ и влиянию заместительной терапии L-тироксина на липидный профиль. Результаты этих работ весьма противоречивы. Целью статьи является анализ данных литературы для поиска наиболее эффективной тактики лечения пациентов с СГТ.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз; дислипидемия; сердечно-сосудистый риск; L-тироксин.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (1): 13—17.

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AS A CAUSE OF DYSLIPIDEMIA

Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva E.S., Fes'kova A.A.

N.N. Burdenko Voronezh Medical Academy, Voronezh, Russia

Correspondence to: Anna A. Fes'kova — graduate, e-mail: annushkafeskova@yandex.ru

Subclinical hypothyroidism (SHT) is a clinical-laboratory syndrome characterized by an elevated thyrotropin level and normal levels of T3 and T4. Lipid metabolism disorders in patients with SHT and the influence of substitution therapy with L-thyroxin on the lipid profile are considered in many publications, but the results of these studies are contradictory. This paper was aimed to discuss the relevant literature and search for the most effective treatment strategy.

Key words: subclinical hypothyroidism; dyslipidemia; cardiovascular risk; J-thyroxin.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (1): 13—17. (In Russian)

Появление новых высокоточных способов диагностики нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) привело к возникновению понятий о субклинических формах ее дисфункции. Субклинический гипотиреоз (СГТ) – это клиничко-лабораторный синдром, характеризующийся повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [1–4]. Различают уровень ТТГ подавленный (менее 0,1 мЕд/л), сниженный (0,1–0,4 мЕд/л), низконормальный (0,4–2,5 мЕд/л), высококонормальный (2,5–4 мЕд/л) и повышенный (более 4 мЕд/л). Европейская тиреоидная ассоциация предлагает различать легкое повышение уровня ТТГ (4–10 мЕд/л) и более выраженное повышение (более 10 мЕд/л). Такое деление СГТ основано на выраженности неблагоприятного влияния его на органы и системы организма, наличии или отсутствии необходимости в заместительной терапии и ее эффективности [5]. Отсутствие явных клинических проявлений стало причиной множества дискуссий о том, является ли СГТ патологическим состоянием, требующим заместительной терапии, или лабораторным феноменом, не нуждающимся в коррекции гормональными препаратами.

Распространенность СГТ варьирует в зависимости от пола, возраста, региона проживания, этнической принадлежности. В общей популяции распространенность СГТ, по данным разных исследователей, колеблется в широком диапазоне: 4–10% в общей популяции и 7–26% у пожилых людей [6–8].

Неодинаковая распространенность СГТ в разных возрастных группах выявлена в нескольких крупно-

масштабных исследованиях, проведенных в последние годы. Так, по данным Викгемского исследования (обследовано 2779 человек старше 18 лет), распространенность СГТ у женщин в возрасте от 18 до 44 лет составляет 4–5%, – от 45 до 74 лет — 8–10% и старше 75 лет — 17,4%. У мужчин в возрасте от 18 до 65 лет распространенность СГТ составляет 1–3%, старше 65 лет — 6,2% [8]. Фрамингемское исследование продемонстрировало высокий уровень ТТГ у 10,3% из 2139 обследованных (13,6% женщин и 5,7% мужчин) старше 60 лет [7]. Исследование EPIC-Norfolk (обследовано 11 554 человека — 5206 мужчин и 6348 женщин в возрасте от 45 до 79 лет) показало, что распространенность СГТ у мужчин составляет 4,6%, у женщин – 8,8% [9].

Таким образом, можно выявить следующие закономерности распространенности СГТ: частота возрастает с увеличением возраста обследуемых; у женщин она значительно выше, чем у мужчин. В течение года у 5–15% пациентов СГТ переходит в манифестный гипотиреоз [8].

Метаанализ исследований, посвященных СГТ, продемонстрировал изменения в работе органов и систем организма, нарушения метаболизма и влияние заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на возникшие нарушения, а также негативное влияние СГТ на течение других, в том числе инфекционных, заболеваний [10, 11].

В настоящее время активно обсуждается значение СГТ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [12, 13]. По данным исследований, проведенных в последние 40 лет, подтверждается неблагоприятное

влияние СГТ на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ. Многие авторы сходятся во мнении, что даже минимальное повышение концентрации ТТГ влечет за собой значительные отклонения в работе сердечно-сосудистой системы. В 2001 г. G. Brenta и соавт. методом радионуклидной вентрикулографии определили нарушение диастолической функции миокарда, F. Monzani и соавт. при выполнении доплерографии и ультразвуковой видеоденситометрии обнаружили более низкий индекс систолической вариации миокарда левого желудочка у пациентов с СГТ. Помимо нарушений функций миокарда, при СГТ отмечаются также нарушения состояния сосудистой стенки. В первую очередь страдает вазодилатирующая функция эндотелия. N. Saгассiо и соавт. изучали NO-опосредованную эндотелийзависимую вазодилатацию и выявили значительное ее снижение у пациентов с СГТ по сравнению с контрольной группой [14–18]. Взаимосвязь СГТ, ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от ССЗ изучали в нескольких крупных исследованиях: у пациентов с выявленным СГТ обнаружили более высокие показатели заболеваемости ИБС и смертности от ССЗ [19, 20].

Метаанализ 11 проспективных исследований, в которых было обследовано более 50 000 человек, показал, что смертность от ИБС увеличивается при уровне ТТГ, превышающем 7 мЕд/л, а риск развития ИБС у лиц, не имеющих ССЗ, при ТТГ более 10 мЕд/л [21]. Такие результаты можно объяснить не только тем, что СГТ оказывает прямое неблагоприятное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, но и тем, что при этом повышается риск развития атеросклероза, ССЗ и осложнений из-за изменения метаболизма [22, 23].

В большом количестве работ были исследованы нарушения обмена липидов при гипотиреозе [24–27]. Многие авторы делают вывод, что при гипотиреозе отмечается дислипидемия с повышением уровня атерогенных липопротеинов в крови и снижением концентрации антиатерогенных липопротеинов. Недостаток гормонов ЩЖ приводит к изменению метаболизма холестерина в печени в сторону увеличения синтеза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности. Основные и самые известные результаты влияния тиреоидных гормонов на метаболизм липидов включают эффективное использование липидных субстратов гепатоцитами; увеличение синтеза и мобилизации триглицеридов (ТГ) жировой ткани; повышение концентрации незатерифицированных жирных кислот в крови; повышение активности печеночной липазы [24]. Недостаток тиреоидных гормонов уменьшает экспрессию генов рецепторов ЛПНП путем снижения активности стерол-связывающего регуляторного белка-2 [25], снижает активность печеночной липазы, способствующей ремоделированию липопротеинов в гепатоцитах, нарушая превращение липопротеинов очень низкой плотности в липопротеины промежуточной плотности, а липопротеинов промежуточной плотности — в липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [26], ингибирует холестерин-эфир-

ный транспортный белок, обеспечивающий обмен эфиров ХС между липопротеинами в плазме, что приводит к нарушению обратного транспорта ХС [27].

При СГТ достаточно часто наблюдается изменение липидного спектра, сходного с таковым при клинически выраженном гипотиреозе. G. Canaris и соавт. [6] охарактеризовали дислипидемию при СГТ как промежуточную (an intermediate state) между манифестным гипотиреозом и эутиреоидным статусом. Но насколько применимо объяснение механизма развития дислипидемии при манифестном гипотиреозе для СГТ? До настоящего времени однозначного ответа на этот вопрос нет. Считают, что от 1 до 11% пациентов с дислипидемией страдают СГТ, однако последствия влияния субклинической гипофункции ЩЖ на уровень липидов в сыворотке крови менее ясны. Поскольку уровень Т3 и Т4 при СГТ не снижается, нарушения липидного обмена можно объяснить их дефицитом в периферических тканях. Некоторые исследователи утверждают, что именно недостаточность тиреоидных гормонов на уровне периферических тканей приводит к возникновению клинических проявлений гипотиреоза при нормальном содержании Т3 и Т4 в крови [10].

Пристальное изучение проблемы нарушения обмена липидов при СГТ началось относительно недавно. В 90-е годы установлено повышение уровня общего ХС и ЛПНП и снижение уровня ЛПВП у пациентов с СГТ [28]. J. Staub и соавт. [29] оценивали липидный профиль у женщин с манифестным (у 17) и субклиническим (у 69) гипотиреозом. Для контроля была сформирована группа из 52 пациентов с эутиреоидным статусом. У пациентов с СГТ повышение уровня ЛПНП и апопротеина А выявляли значительно чаще, чем в контрольной группе (42,9 против 11,4%), но у пациентов с манифестным гипотиреозом наблюдалось более выраженное повышение уровня общего ХС, ТГ, апопротеина А. Похожие данные были получены в 2005 г. J. Walsh и соавт. [30] в Австралии. У 119 из 2108 обследованных был выявлен СГТ. У пациентов с СГТ уровень общего ХС статистически значимо отличался от показателей липидного профиля у лиц с эутиреозом и составлял $6,3 \pm 1,3$ и $4,1 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно, в то время как у лиц с эутиреозом концентрация общего ХС не превышала 6 ммоль/л, а ЛПНП — 4,5 ммоль/л. Аналогичные результаты были выявлены в 2010 г. в Японии при изучении дислипидемии у 830 пациентов (97 мужчин и 733 женщин), страдающих тиреоидитом Хашимото. Пациенты в возрасте от 18 до 89 лет по результатам исследования тиреоидного статуса были разделены на группы: с тиреотоксикозом (100 пациентов), эутиреозом (426), СГТ (79) и манифестным гипотиреозом (225). В результате исследования была выявлена отрицательная корреляция уровня ТТГ и ЛПНП. Уровень ЛПНП был значительно выше в группе пациентов с манифестным гипотиреозом по сравнению с показателями в других группах. В группе пациентов с СГТ уровень ЛПНП по сравнению с показателями в группе пациентов с эутиреоидным статусом был несколько

выше [31]. Во многих исследованиях за период с 2000 по 2013 г., посвященных изучению факторов сердечно-сосудистого риска страдающих СГТ обследованных из разных популяций, выявлено также повышение уровня общего ХС и ЛПНП и снижение уровня ЛПВП [32]. Z. Canturk и соавт. [33] оценивали риск развития атеросклероза у 36 женщин с СГТ и 30 — с эутиреоидным статусом. В группе пациентов с СГТ уровень общего ХС и ЛПНП превышал референсные значения. Исследователи сделали вывод, что СГТ повышает риск развития атеросклероза. Крупномасштабное исследование, проведенное в Корее, продемонстрировало распространенность СГТ и зависимость показателей липидного профиля от уровня ТТГ. С. Jung и соавт. [34] установили у пациентов с СГТ повышенный уровень общего ХС и ЛПНП ($201,9 \pm 39,9$ и $123,7 \pm 31,5$ мг/дл. По результатам исследования EPIC-Norfolk (2007–2010 гг.) выявлено значительное повышение уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ у женщин с СГТ по сравнению с показателями у женщин с эутиреозом. Среди мужчин с СГТ отклонение показателей липидного профиля было незначительным [9]. S. Tognini и соавт. [35] изучали гендерные и возрастные различия уровня ТТГ и их влияние на обмен липидов. Исследование показало, что при СГТ дислипидемия больше выражена у женщин, чем у мужчин.

Следует отметить, что для коррекции дислипидемии при СГТ назначения гипохолестериновой диеты и гиполлипидемических средств может оказаться недостаточно, однако ЗГТ L-тироксина приводит к существенному повышению эффективности гиполлипидемической терапии, что продемонстрировано в исследованиях влияния терапии L-тироксина на сердечно-сосудистый риск и течение ССЗ [36]. С. Meier и соавт. [37] сообщили о снижении уровня общего ХС на $0,24$ ммоль/л и ЛПНП на $0,33$ ммоль/л у пациентов с СГТ после 12-месячной ЗГТ L-тироксина. При этом динамика показателей липидного профиля была более выраженной при исходном уровне ТТГ более 12 мЕд/л. В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного плацебо-контролируемого исследования влияния ЗГТ L-тироксина на факторы сердечно-сосудистого риска у 100 пациентов с СГТ. После 12-недельного лечения L-тироксина в дозе 100 мкг/сут концентрация общего ХС снизилась с $231,6$ до 220 мг/дл, а ЛПНП — с $142,9$ до $131,3$ мг/дл по сравнению с показателями при приеме плацебо [38]. M. Adrees и соавт. [39] оценили эффект 18-месячной терапии L-тироксина. В группе, состоящей из 56 женщин с СГТ, зарегистрировано снижение уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ до значений, близких к референсным.

Н.А. Петунина и Н.Э. Альтшулер [40] в проспективном исследовании случай—контроль проанализировали зависимость уровня лептина, резистина, адипонектина, показателей липидного профиля и инсулинорезистентности у пациентов с СГТ в зависимости от ЗГТ. В группу СГТ вошли 44 женщины, из них у 22 на 6 мес был назначен L-тироксин, а 22 женщины получали плацебо. На основании результатов повторного исследования через

6 мес авторы сделали вывод, что по мере компенсации СГТ показатели липидного обмена и инсулинорезистентности приближались к нормальным значениям.

А.В. Будневский и М.Ю. Каверзина [41] оценивали особенности клинического течения и эффект лечения L-тироксина у 107 пациентов с ИБС. У пациентов были зарегистрированы частые приступы болевой и безболевой ишемии миокарда по результатам суточного мониторирования ЭКГ, показатели липидного профиля были изменены в сторону повышения концентрации атерогенных липопротеинов. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ЗГТ L-тироксина: 1-ю группу составили 57 пациентов (47 женщин и 10 мужчин), которые в течение 12 мес получали L-тироксин в дозе $12,25$ – 25 мкг/сут, 2-ю — 50 пациентов (36 женщин и 14 мужчин), не получающих L-тироксина. В результате коррекции СГТ у пациентов 1-й группы снижение уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ составило $0,73 \pm 0,01$, $0,25 \pm 0,02$ и $0,3 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно, что явилось статистически значимым. У этих пациентов улучшилось также клиническое течение ИБС: по данным суточного мониторирования ЭКГ, уменьшилась частота и длительность приступов болевой и безболевой ишемии миокарда. У пациентов 2-й группы в динамике показатели липидного профиля были близки к исходным значениям. Следует отметить, что при исходном уровне ТТГ более 10 мЕд/л снижение уровня атерогенных липопротеинов на фоне заместительной терапии L-тироксина больше, но снижение уровня общего ХС, ТГ и ЛПНП до нормальных значений происходит достаточно редко [5].

В ряде исследований получены данные, не подтверждающие взаимосвязь СГТ и липидного профиля. H. Vierhapper и соавт. [42] обследовали 1055 пациентов с СГТ. У обследованных не зарегистрировано повышения уровня общего ХС по сравнению с показателями в контрольной группе (4856 обследованных). В 2009 г. в аналогичном исследовании в Индии обследовано 5343 в возрасте старше 12 лет, составивших 2 группы: младше 18 лет и старше 18 лет. Внутри каждой группы сформировали подгруппы с нормальным уровнем ТТГ, с уровнем ТТГ 4 – 10 мЕд/л и более 10 мЕд/л. Результаты свидетельствуют о достоверном повышении уровня общего ХС и ЛПНП в группе старше 18 лет с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л. В остальных случаях значительных отклонений показателей липидного профиля не обнаружено [43]. A. Hernández-Mijares и соавт. [44] исследовали взаимосвязь уровня ТТГ и показателей липидного профиля. С этой целью было обследовано 95 женщин с СГТ. По сравнению с показателями в контрольной группе (65 женщин с эутиреоидным статусом) в группе СГТ уровень общего ХС и ТГ был выше, а уровень ЛПВП — ниже, но значительное увеличение содержания ЛПНП отмечено только при концентрации ТТГ более 10 мЕд/л.

Противоречивость результатов исследований может быть связана с различиями исходных показателей ТТГ, липидного профиля, чувствительности методов лабораторной диагностики, времени забора крови и других ню-

ансов, на первый взгляд незначительных. Немаловажную роль играет и доза L-тироксина. Чтобы изменились показатели липидного профиля и уменьшился сердечно-сосудистый риск, суточная доза L-тироксина должна составлять 1,5 мкг/кг, т. е. 75–100 мкг/сут для женщин и 100–125 мкг/сут для мужчин. Так как далеко не все врачи соблюдают такой режим дозирования, ожидаемая динамика показателей липидного профиля отсутствует [5].

Несмотря на то что ряд авторов не получили убедительных данных в пользу негативного влияния СГТ

на липидный профиль, большинство исследований тем не менее подтверждает отрицательное воздействие субклинической гипотиреозной функции ЩЖ на обмен липидов. Анализ данных литературы позволяет рассматривать СГТ как одну из причин дислипидемии. Своевременное назначение заместительной терапии L-тироксином в дозе 1,5 мкг/кг в сутки позволяет значительно уменьшить долю атерогенных липопротеинов и снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Гипотиреоз: Руководство для врачей*. М.: РКИ Северо-пресс, 2002.
2. Arem R., Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis, and significance. *Adv. Intern. Med.* 1996; 41: 213–50.
3. Cooper D.S. Subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 260–5.
4. Weetman A.P. Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *Br. Med. J.* 1997; 314: 1175–8.
5. Фадеев В. В. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу европейской тиреоидной ассоциации 2013 года. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013; 9(4): 10–4.
6. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. The Colorado Thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 526–34.
7. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M. et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145 (8): 1386–8.
8. Tunbridge W.M., Evered D. C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin. Endocr. (Oxf.)*. 1977; 7: 481–93.
9. Voekholdt S.M., Titan S.M., Wiersinga W.M. et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin. Endocr. (Oxf.)*. 2010; 72: 404–10.
10. Будневский А.В., Грекова Т.И., Бурлачук В.Т. *Гипотиреоз и не-тиреоидные заболевания*. М.: 2003.
11. Дробышева Е.С., Семенина Н.М., Чернов А.В. Распространенность и клинические аспекты кордарон-ассоциированных тиреопатий у женщин в постменопаузе с фибрилляцией предсердий и сопутствующей патологией. *Молодой ученый*. 2014; 5: 141–3.
12. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Грекова Т.И. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая система. *Медицинский научный и учебно-методический журнал*. 2007; 38: 85.
13. Дробышева Е.С., Провоторов В.М. Эффективность коррекции дисфункции щитовидной железы, вызванной длительным приемом амиодарона у пожилых с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2007; 6(4): 872–5.
14. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Грекова Т.И. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология. *Медицинский научный и учебно-методический журнал*. 2007; 38: 80.
15. Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am. J. Med.* 2014; 127(8): 691–8.
16. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Середенина Е.М., Рябцева О.Ю., Бланкова З.Н., Свирида О.Н. Эффективность и безопасность заместительной гормонотерапии левотироксином у больных с субклиническим гипотиреозом и сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2011; 5: 70–4.
17. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid*. 1996; 6: 155–60.
18. Razvi S., Weaver J.U., Vanderpump M.P., Pearce S.H.S. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: re-analysis of the Wickham Survey cohort. *J. Clin. Endocr.* 2010; 95: 1734–40.
19. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010; 304: 1365–74.
20. Liang L.B., Zhang M., Huang H.J., Wang Y.J., Li S.Q. Blood lipid, glucose and uric acid in people with subclinical hypothyroidism. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013; 44(6): 954–6.
21. Udupa S.V., Manjrekar P.A., Udupa V.A., Vivian D. Altered fructosamine and lipid fractions in subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7(1): 18–22.
22. Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24 (Suppl. 2): 109–12.
23. Liberopoulos E.N., Elisaf M.S. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones (Athens)*. 2002; 1(4): 218–23.
24. Pearce E.N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocr.* 2012; 97(2): 326–33.
25. Shin D.-J., Osborne T.F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 34114–8.
26. Zamboni A., Bertocco S., Vitturi N. et al. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31: 1070–4.
27. Tan K.C., Shiu S.W., Kung A.W. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. *J. Clin. Endocr.* 1998; 83: 140–43.
28. Bostom A.G., Gagnon D.R., Cupples L.A. et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90: 1688–95.
29. Staub J.J., Althaus B.U., Engler H. et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med.* 1992; 92: 631–42.
30. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K., O'leary P., Leedman P.J., Feddema P. et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005; 63(6): 670–75.
31. Tagami T., Tamanaha T., Shimazu S., Honda K., Nanba K., Nomura H. et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr. J.* 2010; 57(3): 253–8.
32. Сыч Ю.П., Калашников В.Ю., Сыркин А.Л., Мельниченко Г.А. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при субклиническом гипотиреозе. *Клиническая медицина*. 2003; 81(11): 4–12.
33. Canturk Z., Cetinarslan B., Tarkun I., Canturk N.Z., Ozden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr. Res.* 2003; 29(3): 307–16.
34. Jung C.H., Sung K.C., Shin H.S., Rhee E.J., Lee W.Y., Kim B.S. et al. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. *Korean J. Intern. Med.* 2003; 18(3): 146–53.
35. Tognini S., Polini A., Pasqualetti G. et al. Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipo-protein profile: results from a large cross-sectional study. *Thyroid*. 2012; 22: 1096–103.
36. Дробышева Е. С., Провоторов В. М. Эффективность коррекции дисфункции щитовидной железы, вызванной длительным приемом амиодарона у пожилых с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2007; 6(4): 872–5.
37. Meier C., Staub J.J., Roth C.B. et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J. Clin. Endocr.* 2001; 86: 4860–66.
38. Serter R., Demirbas B., Korukluoglu B., Culha C., Cakal E., Aral Y. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J. Endocr. Invest.* 2004; 27(10): 897–903.
39. Adrees M.I., Gibney J., El-Saeity N., Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocr. (Oxf.)*. 2009; 71 (2): 298–303.
40. Петунина Н.А., Альгушлер Н.Э. Сравнительный анализ уровня адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе

- в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином. *Consilium Medicum*. 2013; 15(4): 12—5.
41. Будневский А.В., Каверзина М.Ю. Качество жизни и особенности терапии субклинического гипотиреоза у больных ишемической болезнью сердца. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2011; 14(1): 52—7.
 42. Vierhapper H., Nardi A., Grosser P. et al. Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000; 10: 981—84.
 43. Marwaha R.K., Tandon N., Garg M.K., Kanwar R., Sastry A., Narang A. et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population. *Clin. Biochem*. 2011; 44(14—15): 1214—7.
 44. Hernández-Mijares A., Jover A., Bellod L., Bañuls C., Solá E., Veses S. et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocr. (Oxf)*. 2013; 78(5): 777—82.
- REFERENCES
1. Fadeev V.V., Mel'nichenko G.A. *Hypothyroidism: A Guide for Physicians. [Gipotireoz: Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: RKI Severo press, 2002. (in Russian)
 2. Arem R., Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis, and significance. *Adv. Intern. Med*. 1996; 41: 213—50.
 3. Cooper D.S. Subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med*. 2001; 345: 260—5.
 4. Weetman A. P. Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *Br. Med. J*. 1997; 314: 1175—8.
 5. Fadeev V.V. The materials of clinical guidelines for subclinical hypothyroidism of European Thyroid Association 2013. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2013; 9(4): 10—4. (in Russian)
 6. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. The Colorado Thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med*. 2000; 160: 526—34.
 7. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M. et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch. Intern. Med*. 1985; 145 (8): 1386—8.
 8. Tunbridge W.M., Evered D. C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin. Endocr. (Oxf)*. 1977; 7: 481—93.
 9. Boekholdt S.M., Titan S.M., Wiersinga W.M. et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin. Endocr. (Oxf)*. 2010; 72: 404—10.
 10. Budnevskiy A.V., Grekova T.I., Burlachuk V.T. *Hypothyroidism and Non-thyroid Disease. [Gipotireoz i netireoidnye zabolevaniya]*. Moscow: 2003. (in Russian)
 11. Drobysheva E. S., Semynina N. M., Chernov A. V. The prevalence and clinical aspects of Cordarone-associated thyropathies in postmenopausal women with atrial fibrillation and comorbidities. *Molodoy uchenyy*. 2014; 5: 141—3. (in Russian)
 12. Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Grekova T.I. Hypothyroidism and cardiovascular system. *Meditinskiy nauchnyy i uchebno-metodicheskiy zhurnal*. 2007; 38: 85. (in Russian)
 13. Drobysheva E.S., Provotorov V.M. The correction efficiency of thyroid dysfunction caused by prolonged amiodarone treatment in elderly with persistent atrial fibrillation. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2007; 6(4): 872—5. (in Russian)
 14. Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Grekova T.I. Hypothyroidism and cardiovascular pathology. *Meditinskiy nauchnyy i uchebno-metodicheskiy zhurnal*. 2007; 38: 80. (in Russian)
 15. Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am. J. Med*. 2014; 127(8): 691—8.
 16. Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Seredenina E.M., Ryabtseva O.Yu., Blankova Z.N., Svirida O.N. Efficacy and safety of hormone replacement therapy with levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism and heart failure. *Kardiologiya*. 2011; 5: 70—4. (in Russian)
 17. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid*. 1996; 6: 155—60.
 18. Razvi S., Weaver J.U., Vanderpump M.P., Pearce S.H.S. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: re-analysis of the Whickham Survey cohort. *J. Clin. Endocr*. 2010; 95: 1734—40.
 19. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010; 304: 1365—74.
 20. Liang L.B., Zhang M., Huang H.J., Wang Y.J., Li S.Q. Blood lipid, glucose and uric acid in people with subclinical hypothyroidism. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013; 44(6): 954—56.
 21. Udupa S.V., Manjrekar P.A., Udupa V.A., Vivian D. Altered fructosamine and lipid fractions in subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Diagn. Res*. 2013; 7(1): 18—22.
 22. Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2000; 24 (Suppl. 2): 109—12.
 23. Liberopoulos E.N., Elisaf M.S. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones (Athens)*. 2002; 1(4): 218—23.
 24. Pearce E.N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocr*. 2012; 97(2): 326—33.
 25. Shin D.-J., Osborne T.F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). *J. Biol. Chem*. 2003; 278: 34114—8.
 26. Zambon A., Bertocco S., Vitturi N. et al. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins. *Biochem. Soc. Trans*. 2003; 31: 1070—4.
 27. Tan K.C., Shiu S.W., Kung A.W. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. *J. Clin. Endocr*. 1998; 83: 140—3.
 28. Bostom A.G., Gagnon D.R., Cupples L.A. et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90: 1688—95.
 29. Staub J.J., Althaus B.U., Engler H. et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med*. 1992; 92: 631—42.
 30. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K., O'leary P., Leedman P.J. et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin. Endocr. (Oxf)*. 2005; 63(6): 670—5.
 31. Tagami T., Tamanaha T., Shimazu S., Honda K., Nanba K., Nomura H. et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J*. 2010; 57(3): 253—8.
 32. Sych Yu.P., Kalatnikov V.Yu., Syrkin A.L., Mel'nichenko G.A. Impairment of cardiovascular function in subclinical hypothyroidism. *Klinicheskaya meditsina*. 2003; 81(11): 4—12. (in Russian)
 33. Canturk Z., Cetinarlan B., Tarkun I., Canturk N.Z., Ozden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr. Res*. 2003; 29(3): 307—16.
 34. Jung C.H., Sung K.C., Shin H.S., Rhee E.J., Lee W.Y., Kim B.S. et al. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. *Korean J. Intern. Med*. 2003; 18(3): 146—53.
 35. Tognini S., Polini A., Pasqualetti G. et al. Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross-sectional study. *Thyroid*. 2012; 22: 1096—103.
 36. Drobysheva E.S., Provotorov V.M. Correction efficiency of thyroid dysfunction caused by prolonged amiodarone in elderly with persistent atrial fibrillation. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2007; 6(4): 872—5. (in Russian)
 37. Meier C, Staub J.J., Roth C.B. et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J. Clin. Endocr*. 2001; 86: 4860—6.
 38. Serter R., Demirbas B., Korukluoglu B., Culha C., Cakal E., Aral Y. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J. Endocr. Invest*. 2004; 27(10): 897—903.
 39. Adrees M. I., Gibney J., El-Saeity N., Boran G.. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocr. (Oxf)*. 2009; 71 (2): 298—303.
 40. Petunina N.A., Al'tshuler N.E. Comparative analysis of adiponectin, leptin, resistin levels, lipid metabolism and insulin resistance in subclinical hypothyroidism, depending on the presence / absence of replacement therapy with levothyroxine. *Consilium Medicum*. 2013; 15(4): 12—5. (in Russian)
 41. Budnevskiy A.V., Kaverzina M.Yu. Life quality and treatment features of subclinical hypothyroidism in patients with coronary heart disease. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2011; 14 (1): 52—7. (in Russian)
 42. Vierhapper H., Nardi A., Grosser P. et al. Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000; 10: 981—4.
 43. Marwaha R.K., Tandon N., Garg M.K., Kanwar R., Sastry A., Narang A. et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population. *Clin. Biochem*. 2011; 44(14—15): 1214—7.
 44. Hernández-Mijares A., Jover A., Bellod L., Bañuls C., Solá E., Veses S. et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocr. (Oxf)*. 2013; 78(5): 777—82.

Поступила (received) 16.06.14