

УДК 616.441-002-022.12:616.018.74-008.6

АНАЛИЗ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Н. Латыпова¹, Даваасурен Дамдиндордж¹, Е.М. Идрисова¹, Т.В. Саприна¹, И.Н. Ворожцова^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск

²НИИ кардиологии Со РАМН, Томск

E-mail.ru: lat-venera@t-sk.ru

ANALYSIS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND

V.N. Latypova¹, Davaasuren Damdindordzh¹, E.M. Idrisova¹, T.V. Saprina¹, I.N. Vorozhtsova^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Было проведено изучение взаимосвязей структурно-функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) и показателей периферической вазодилатации как интегрального показателя риска развития атеросклероза. Для достижения поставленной цели использовался доплерографический метод оценки функции эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазореактивности плечевой артерии. Исследование эндотелий-зависимой вазореактивности (ОЗВД) плечевой артерии выполняли с помощью окклюзионной пробы, а оценку эндотелий-независимой вазореактивности (ЭНЗВД) плечевой артерии анализировали по результатам пробы с нитроглицерином. Исследование выполнено у 45 больных АИТ (15 пациентов с эутиреоидным вариантом течения заболевания, 15 больных с субклиническим гипотиреозом, 15 обследованных с манифестным

гипотиреозом) и 10 добровольцев контрольной группы. В результате исследования наиболее выраженное снижение ЭЗВД отмечено при наличии субклинического и манифестного гипотиреоза на 68,4 и 66,2% соответственно. Для больных АИТ характерно снижение эндотелий-зависимой вазодилатации независимо от функционального состояния щитовидной железы. Следует особо подчеркнуть, что была выявлена эндотелиальная дисфункция (снижение эндотелий-зависимой вазодилатации) уже в фазу эутиреоза у больных АИТ.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, субклинический, манифестный гипотиреоз, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания.

Structural and functional relationships of the thyroid gland (TG) in patients with autoimmune thyroiditis (AIT) and the peripheral vasodilation as an integral indicator of risk for atherosclerosis was studied. To achieve this goal we used Doppler method of assessing the function of endothelium-dependent and endothelium-independent brachial artery vasoreactivity. The study of endothelium-dependent vasoreactivity (OZVD) of brachial artery occlusion was performed with the help of tests. Assessment of endothelium-independent vasoreactivity (ENZVD) was analyzed taking into account the results of brachial artery test with nitroglycerin. The study was performed in 45 patients with Hashimoto's thyroiditis (15 patients with euthyroid variant of the disease, 15 patients with subclinical hypothyroidism, 15 with manifest hypothyroidism surveyed) and 10 volunteers of the control group. The most pronounced decrease was observed in the presence of EDVD subclinical and symptomatic hypothyroidism

Key words: autoimmune thyroiditis, subclinical, symptomatic hypothyroidism, endothelial dysfunction, cardiovascular disease.

Введение

Заболевания щитовидной железы в настоящее время по своей распространенности занимают первое место в структуре эндокринной патологии, и именно на их долю приходится большая часть обращений к эндокринологу [1]. За последние десятилетия во всем мире значительно изменилась инфраструктура эндокринных заболеваний, прямо связанная с катастрофически быстрым приростом числа аутоиммунных процессов в щитовидной железе, что привело к печальному лидерству заболеваний щитовидной железы не только среди эндокринологических нозологий, но и в структуре общей заболеваемости [2]. Известно, что тиреоидная система активно взаимодействует с другими нейрогуморальными системами, вовлеченными в сердечно-сосудистое регулирование [3]. В последнее время уже доказано негативное влияние субклинического гипотиреоза (СГ) и манифестного гипотиреоза (МГ) на состояние сердца и сосудов у лиц без кардиальной патологии. Есть данные, указывающие на возможные нарушения систолической [4, 5] и диастолической функций сердца, обратимой эндотелиальной дисфункции [4], нарастания периферического сосудистого сопротивления [7], развития минимальных структурно-геометрических изменений сердца, включая небольшие, но статистически значимые сдвиги в сторону увеличения массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) [8]. Несмотря на обширные и весомые доказательства связи патологии сердца с гиподисфункцией щитовидной железы (ЩЖ), проблема влияния гипотиреоза на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии по-прежнему остается актуальной. В настоящее время установлено, что изменение функции щитовидной железы оказывает влияние на большинство гемодинамических показателей и данных эхокардиографического исследования [9]. Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к пониманию, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о "мишени" для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих сердечно-сосудистые заболевания. Но при этом в доступной отечественной и зарубежной литера-

туре все еще недостаточно работ, посвященных изучению взаимосвязей структурно-функционального состояния щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) и показателей периферической вазодилатации как интегрального показателя риска развития атеросклероза.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели использовался доплерографический метод оценки функции эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазореактивности плечевой артерии. Исследование функции эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазореактивности плечевой артерии выполнено у 45 больных АИТ (15 пациентов с эутиреоидным вариантом течения заболевания, 15 больных с субклиническим гипотиреозом, 15 обследованных с манифестным гипотиреозом) и 10 добровольцев контрольной группы. В основную группу исследования были включены 45 пациенток, средний возраст – 44,3±7,3 лет, с установленным диагнозом АИТ, длительность заболевания АИТ, по анамнестическим данным, составила в среднем 8,3±6,6 лет. Критерием включения в основную группу являлся верифицированный АИТ у пациенток в возрасте от 18 до 60 лет, отсутствие других тиреопатий. Критерии исключения: наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, гипертиреоза, лечение левотироксином. С целью подтверждения диагноза АИТ, помимо сбора анамнеза, оценки объективного статуса, использовались лабораторные и инструментальные методы: определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4) и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) в сыворотке крови радиоиммунным методом с использованием наборов "RIA gnost" (Франция), эхография ЩЖ. По результатам исследования, уровень ТТГ составил в группе эутиреоза 1,6±0,8 мМЕ/мл, св. Т4 14,0±2,5 пмоль/л, АТ к ТПО 519,7±280,8 ЕД/мл, а в фазу субклинического гипотиреоза (СГ) уровень ТТГ – 5,8±1,6 мМЕ/мл, св. Т4 14,5±2,5 пмоль/л, АТ к ТПО – 743,9±692,8 ЕД/мл, в фазу гипотиреоза ТТГ – 23,1±14,3 мМЕ/мл, св. Т4 – 5,6±2,2 пмоль/л, АТ к ТПО – 446,4±349,0 ЕД/мл.

Контрольную группу составили 10 практически здо-

ровых лиц, сопоставимых по возрасту (средний возраст – $44,4 \pm 11,8$ лет) и полу, с нормальной массой тела (ИМТ – $23,1 \pm 2,9$), с основной группой, без патологии ЩЖ, с нормальными показателями ТТГ, св.Т4, АТ к ТПО, УЗИ ЩЖ и нормальными значениями АД. Допплерографические исследования проводили ультразвуковой системой “Acuson” (США) с линейным датчиком 7 МГц с фазированной решеткой. Исследование эндотелий-зависимой вазореактивности (ЭЗВД) плечевой артерии выполняли с помощью окклюзионной пробы, предложенной D. Celermajer и соавт. (1997) [10, 11], а оценку эндотелий-независимой вазореактивности (ЭНЗВД) плечевой артерии анализировали по результатам пробы с нитроглицерином [10, 11]. Плечевую артерию лоцировали на 3–15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (двухмерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью электрокардиограммы. Диаметр плечевой артерии измеряли в режиме двухмерного сканирования с использованием двух точек (интима-медиа передней стенки артерии и интима-медиа задней стенки) дважды: в исходном состоянии и на пике пробы с гиперемией. В день проведения ЭЗВД пациентам исключали курение и прием тонизирующих напитков. До начала исследования пациент находился в горизонтальном положении в покое не менее 10 мин, по истечении которых измеряли диаметр артерии и основные количественные линейные параметры кровотока. Для получения увеличенного кровотока вокруг плеча ниже места локализации артерии накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления 300 мм рт. ст. за 5 с.

Редуцированный кровоток контролировали с помощью цветного доплеровского картирования. Диаметр плечевой артерии и основные количественные линейные параметры кровотока измеряли за 30 с до выпуска воздуха из манжеты, сразу после этого и через каждые 15 с, с прекращением на 120-й с от начала гиперемии. Через 15 мин отдыха, после восстановления исходного диаметра артерии, записывали изображение плечевой артерии в покое. Диаметр артерии измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров. Для каждого измерения анализировались 3 сердечных цикла, с расчетом средних показателей. В спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные линейные параметры кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps} , см/с); конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed} , см/с); усредненную максимальную скорость кровотока (TAMX, см/с). Индекс периферического сопротивления (RI) рассчитывали по формуле [10, 11] и выражали в условных единицах (усл. ед.): $RI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$. В условных единицах (усл. ед.) определяли индекс пульсации (PI), который рассчитывали как отношение разности пиковой систолической (V_{ps}) и конечной диастолической (V_{ed}) скоростей кровотока к усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMX) [10, 11]: $PI \text{ усл. ед.} = (V_{ps} - V_{ed}) / TAMX$. Перечисленные индексы позволяют косвенно судить о величине периферического сосудистого сопротивления. Для косвенной оценки эластических свойств сосудистой стен-

ки использовали систолодиастолическое соотношение (S/D), которое определяли как отношение пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) к диастолической скорости: (V_{ed}) $S/D = V_{ps} / V_{ed}$. [37, 72]. Объемная скорость кровотока – V_{vol} рассчитывалась как произведение площади поперечного сечения сосуда на усредненную во времени максимальную скорость кровотока: $V_{vol} \text{ (мл/мин)} = (\pi \cdot D^2 / 4) \cdot TAMX$, где D – диаметр сосуда в диастоле, π – 3,14 [10, 11]. С помощью формулы, предложенной Ивановой О.В. с соавт. [88], был произведен расчет напряжения сдвига на эндотелии (τ): $\tau = 4\eta V/D$, где η – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V – скорость кровотока и D – диаметр плечевой артерии. По этой формуле вычисляли исходное напряжение сдвига на эндотелии (τ_0) и напряжение сдвига при гиперемии (τ_1): $\tau_0 = 4\eta V_0/D_0$, где V_0 – исходная скорость кровотока и D_0 – исходный диаметр плечевой артерии. $\tau_1 = 4\eta V_1/D_1$, где V_1 – скорость кровотока и D_1 – диаметр плечевой артерии в первые секунды гиперемии. Зная изменение стимула – напряжение ($\Delta\tau$) и соответствующее ему изменение диаметра плечевой артерии (ΔD), вычисляли коэффициент (K) чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига во время реактивной гиперемии, т.е. ее способность к вазодилатации: $K = (\Delta D/D_0) / (\Delta\tau/\tau_0)$, где $\Delta D \neq D(1,5 \text{ с}) - D$ (в покое); $\Delta\tau = \tau_1 - \tau_0$. Значение $K=0$ свидетельствовало, что при любых изменениях τ диаметр артерии был бы неизменным, что означало полную утрату регуляции D по τ . При $K=1$ должна наблюдаться идеальная регуляция D по τ . Следовательно, промежуточные значения K (от 0 до 1) показывали, что чем больше K , тем лучше регуляция тонуса артерии и ее расширение в зависимости от увеличения стимула. Для оценки эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии использовали пробу с нитроглицерином. Исходно фиксировали все вышеуказанные показатели, и пациент получал сублингвально 500 мкг нитроглицерина.

Изображение кровотока записывали в течение 5 мин, измерения проводили каждую минуту, регистрировали электрокардиограмму, измеряли диаметр артерии и основные количественные линейные параметры кровотока. Каждый показатель анализировали в течение 3 сердечных циклов по видеозаписи, полученные данные усредняли. Изменения сосудистого диаметра и показателей кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине [1, 4]. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы “STATISTICA for Windows”, версия 6.0 (StatSoft Inc., США) на персональном компьютере. По результатам проверки на нормальность распределения использовались параметрические и непараметрические методы статистической обработки. Описательная статистика параметрических признаков проводилась с вычислением среднего арифметического (среднее M , стандартная ошибка – m и среднего квадратичного отклонения – σ). Данные представлены в виде среднего значения и среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическая значимость межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия величин оценивали как статистически значимые при уровне $p < 0,05$ [2, 8].

Таблица 1

Основные показатели результатов доплерографического метода оценки функции эндотелий-зависимой вазореактивности плечевой артерии больных с аутоиммунным тиреоидитом (М±σ)

Показатели		Контрольная группа (n=10)	Клиническая фаза аутоиммунного тиреоидита		
			Эутиреоз (n=15)	Субклинический гипотиреоз (n=15)	Манифестный гипотиреоз (n=15)
Исходные значения	d, ПА, мм	3,49±0,77	3,47±0,30	3,48±0,39	3,77±0,46*
Объемная скорость кровотока (исх) мл/мин	Vvol	200,9±135,8	137,4±71,2	185,3±108,4	161,2±93,5
Через 15 с	d, ПА, мм	3,56±0,77	3,52±0,33	3,53±0,37	3,92±0,48
	Vvol	554,0±179,8	657,9±462,9	559,8±326,7	554,9±344,0
	ЭЗВД, %	4,33±3,93	1,40±1,87**	1,31±3,53**	4,08±5,91
	d, ПА, мм	3,68±0,77	3,63±0,30	3,57±0,37	3,93±0,49
Через 30 с	Vvol	410,4±140,9	396,4±217,8	376,6±200,9	3,82,2±243,9
	ЭЗВД, %	8,64±3,55	4,76±3,09**	2,53±3,33**	4,41±4,99**
	d, ПА, мм	3,78±0,82	3,66±0,29	3,61±0,39	3,92±0,51
	Vvol	346,8±184,4	255,8±117,5	298,4±182,3	262,8±154,1
Через 60 с	ЭЗВД, %	11,74±4,60	5,69±3,18**	3,71±4,74**	3,97±4,30**
	d, ПА, мм	3,63±0,84	3,59±0,35	3,54±0,36	3,90±0,47
	Vvol	225,2±128,8	192,3±93,0	211,5±119,6	189,6±102,8
	ЭЗВД, %	7,42±4,78	3,39±3,73*	1,90±4,80**	3,47±3,09*

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ статистическая значимость различий в сравнении с контрольной группой.

Результаты и обсуждение

При оценке результатов пробы с реактивной гиперемией у пациентов с АИТ была выявлена следующая динамика изменения параметров вазореактивности плечевой артерии.

В исходном состоянии диаметр плечевой артерии в группе больных АИТ в фазу эутиреоза составлял $3,47\pm0,30$ мм, в фазу субклинического гипотиреоза – $3,48\pm0,39$ мм, в фазу манифестного гипотиреоза – $3,77\pm0,46$ мм и в контрольной группе – $3,49\pm0,77$ мм. При этом значение показателя статистически различалось в фазу манифестного гипотиреоза по сравнению с группой контроля, нужно поставить p =точное значение. Сразу после устранения компрессии у пациентов в клинической фазе эутиреоза и субклинического гипотиреоза наблюдалась незначительная вазодилатация плечевой артерии по сравнению с исходным уровнем, у больных АИТ, независимо от функции щитовидной железы, диаметр плечевой артерии на фоне пробы с реактивной гиперемией достоверно не изменялся. Значения скорости кровотока у всех тестируемых оставались высокими относительно исходных данных, при этом у пациентов с АИТ в гипотиреоидном состоянии был выявлен достоверно более низкий показатель по сравнению с другими группами. Через минуту после декомпрессии плечевой артерии значения параметров вазореактивности плечевой артерии оставались высокими относительно исходных данных у всех тестируемых лиц, однако при эутиреоидном состоянии определялся наиболее высокий процент изменения диаметра плечевой артерии в сравнении с исходной величиной. В пробе с реактивной гиперемией выявлено достоверное нарушение вазорегулирующей функции эндотелия. В основной группе: ЭЗВД была снижена в фазу эутиреоза на 53,2% ($p<0,007$), в фазу субклинического гипотиреоза – на 68,4% ($p<0,003$), и при манифестном гипотиреозе – на 66,2% ($p<0,001$) по

сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженное снижение ЭЗВД отмечали при наличии субклинического и манифестного гипотиреоза (на 68,4 и 66,2% соответственно).

Недостаточная степень вазодилатации была выявлена у 14 (93,3%) пациентов в фазу эутиреоза (ЭЗВД $5,49\pm2,77\%$), из них у 7 человек была выявлена гиперлипидемия, у одного – нормальная вазодилатация (12,9%). У 14 больных в фазу субклинического гипотиреоза обнаружена недостаточная степень вазодилатации ($3,71\pm4,74\%$), из них у 9 больных была дислипидемия, у одного пациента – нормальная вазодилатация (12,3%). При манифестном гипотиреозе была выявлена нормальная вазодилатация у 2 пациентов ($11,0\pm0,17\%$), у остальных больных была недостаточная степень вазодилатации ($3,77\pm0,46\%$); таблица 1.

Через 90 с диаметр плечевой артерии контрольной группы приближался к исходным значениям, отмечалось также дальнейшее снижение показателей объемной скорости кровотока. У пациентов АИТ первоначальных значений данных показателей достичь не удалось, что трактовалось как снижение компенсаторных возможностей сосудов. Следует отметить, что наиболее выраженные изменения компенсаторных возможностей сосудов наблюдались у пациентов АИТ в субклиническом и манифестном гипотиреоидном состоянии. При проведении пробы с реактивной гиперемией только у 4 (13,3%) пациентов из обследованных больных АИТ дисфункция эндотелия выявлена не была.

Нитроглицериновая проба позволяет оценить утолщение интима-медиа на основе динамики показателя диаметра артерии. Основные показатели результатов доплерографического метода оценки функции эндотелий-независимой вазореактивности плечевой артерии у обследованных приведены в таблице 2.

В контрольной группе на фоне проведения нагрузоч-

Таблица 2

Основные показатели результатов доплерографического метода оценки функции эндотелий-независимой вазореактивности плечевой артерии больных с аутоиммунным тиреоидитом (М±σ)

Показатели		Контрольная группа (n=10)	Клиническая фаза аутоиммунного тиреоидита		
			Эутиреоз (n=15)	Субклинический гипотиреоз (n=15)	Манифестный гипотиреоз (n=15)
Исходные значения	d, ПА, мм	3,66±0,81	3,49±0,31	3,48±0,40	3,90±0,40*
Через 2 мин	d, ПА, мм	3,98±0,71	3,80±0,34	3,68±0,52	4,21±0,44
	ЭНЗВД, %	9,71±8,28	9,73±5,21	7,41±4,95	8,16±3,56
Через 3 мин	d, ПА, мм	4,22±0,70	3,94±0,37	3,98±0,47	4,35±0,45
	ЭНЗВД, %	16,42±7,87	13,71±4,15	12,34±5,43	11,88±5,44
Через 4 мин	d, ПА, мм	4,26±0,79	3,99±0,41	3,84±0,47	4,37±0,43
	ЭНЗВД, %	17,13±5,79	15,04±6,31	12,35±5,64	12,06±3,81
Через 5 мин	d, ПА, мм	4,34±0,81	3,93±0,37	3,67±0,47	4,27±0,47
	ЭНЗВД, %	20,27±4,22	13,43±6,98	7,41±6,09*	9,57±4,06*

Примечание: * – $p < 0,05$ статистическая значимость различий в сравнении с контрольной группой.

ной пробы с нитроглицерином наблюдалась значительная вазодилатация плечевой артерии по сравнению с исходным уровнем (что составило 20,27% изменения диаметра сосуда от исходной величины). У пациентов с АИТ в фазу субклинического и манифестного гипотиреозного состояния было выражено достоверное снижение ЭНЗВД – $7,41 \pm 6,09$ и $9,57 \pm 4,06\%$ ($p < 0,001$) соответственно. При этом у пациентов с АИТ в фазу эутиреоза было выявлено снижение ЭНЗВД ($13,43 \pm 6,98\%$) в сравнении с контрольной группой ($p > 0,05$). Оценка функции ЭНЗВД плечевой артерии по данным пробы с нитроглицерином показала снижение ЭНЗВД ($p < 0,05$) через 5 мин сублингвального приема препарата у больных АИТ в фазы субклинического и манифестного гипотиреоза. Полученные результаты подтверждали наличие дисфункции эндотелия у больных АИТ.

Заключение

По данным УЗИ плечевой артерии, в исходном состоянии диаметр плечевой артерии в группе больных АИТ в фазу эутиреоза был равен $3,47 \pm 0,30$ мм, в фазу субклинического гипотиреоза – $3,48 \pm 0,39$ мм, в фазу манифестного гипотиреоза – $3,77 \pm 0,46$ мм и в контрольной группе – $3,39 \pm 0,77$ мм. При этом значение показателя статистически различалось в фазу манифестного гипотиреоза в сравнении с контрольной группой.

В пробе с реактивной гиперемией выявлено достоверное нарушение вазорегулирующей функции эндотелия: в основной группе ЭЗВД была снижена в фазу эутиреоза на 53,2% ($p < 0,007$), в фазу субклинического гипотиреоза – на 68,4% ($p < 0,003$), а при манифестном гипотиреозе – на 66,2% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженное снижение ЭЗВД отмечали при наличии субклинического и манифестного гипотиреоза (на 68,4 и 66,2% соответственно). Для больных АИТ характерно снижение эндотелий-зависимой вазодилатации независимо от функционального состояния щитовидной железы. Следует особо подчеркнуть, что была выявлена эндотелиальная дисфункция (снижение эндотелий-зависимой вазодилатации) уже в фазу эутиреоза у больных АИТ.

Таким образом, анализ физиологических параметров

кровотока и резервных способностей сосудистой системы у пациентов с АИТ при различных клинических фазах патологического процесса выявил наиболее значимые изменения у больных в фазе субклинического и манифестного гипотиреоза. Полученные результаты подтвердили наличие дисфункции эндотелия у больных АИТ.

Литература

1. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. – М.: Видар-М, 2005. – 240 с.
2. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3–10.
3. Гаркунов Л.В., Ахметов А.С. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом в пожилом возрасте // Терапевтический архив. – 2004. – № 12. – С. 97–99.
4. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 2 (46). – С. 76–79.
5. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования в клинической практике // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68–77.
6. Levee G.S. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: reevaluation // Am. J. Med. – 1971. – Vol. 50. – P. 413–420.
7. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 1110–1115.
8. Vitale G., Galderisi M., Lupoli G.A. et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue doppler // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 4350–4355.
9. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G. et al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 137, No. 11. – P. 904–914.
10. Faber J., Petersen L., Wiinberg N. et al. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 319–324.
11. Новицкая А.Б., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. и др. Особенности перекисного окисления липидов и гемодинамики у больных с субклиническим гипотиреозом // Клинич. тиреоидол. – 2004. – Т. 2, № 4. – С. 27–31.

Поступила 19.08.2011