

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

[Г.Н. Верещагина¹, Е.А. Чибисова², И.М. Митрофанов², А.В. Шабалин](#)

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Минздравоуразвития (г. Новосибирск)

²ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН»
(г. Новосибирск)

Цель: изучить гормональный и метаболический статусы у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет при наличии дегенеративного аортального стеноза. *Материалы и методы:* исследованы 136 человек с аортальным стенозом и артериальной гипертензией в возрасте 60–92 лет. Выделены гендерные и возрастные группы — 60–75 лет и старше 75 лет. Проанализированы хронология и характер артериальной гипертензии, определялся уровень глюкозы, липидов, мочевой кислоты в сыворотке крови, тиреотропного гормона и сТ₄ плазмы. *Результаты:* изучена частота факторов риска, ранее не обсуждавшихся при дегенеративной патологии аортального клапана: гиперурикемия, обнаруженная в 23,5 %, нарушение функции щитовидной железы. Получена сильная корреляционная связь градиента давления на аортальном клапане с уровнем тиреотропного гормона ($r = 0,843$, $p = 0,00001$) и свободного Т₄ ($r = -0,720$, $p = 0,00002$).

Ключевые слова: дегенеративный аортальный стеноз, артериальная гипертензия, гиперурикемия, гипотиреоз, дислипидемия.

Верещагина Галина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 229-20-58

Чибисова Елена Александровна — научный сотрудник лаборатории патогенеза соматической патологии ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН», рабочий телефон: 8 (383) 332-83-12, e-mail: chibisova-e-a@mail.ru

Митрофанов Игорь Михайлович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматической патологии ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН», рабочий телефон: 8 (383) 334-83-12, e-mail: mim@soramn.ru

Шабалин Алексей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заместитель председателя Президиума СО РАМН

Введение. В развитых странах кальцинированный аортальный порок является третьей по частоте встречаемости нозологической формой после артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Причем, среди взрослых больных не распознается почти 72 % аортальных пороков дегенеративного генеза [1], так как сопровождающие аортальный стеноз состояния — артериальная гипертензия (АГ), ИБС, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) нередко маскируют эту патологию. В исследовании 1 149 пожилых женщин в Нидерландах установлено, что лица с субклиническим гипотиреозом имели частоту кальциноза аорты в 1,7 раза выше, чем без признаков гипотиреоза [10]. При наличии рецепторов тиреотропного гормона (ТТГ) в клетках эндотелия влияние этого гормона на сердечно-сосудистую систему остается малоизученным [11]. Обсуждается и влияние избытка мочевой кислоты на состояние эндотелия [3]. Исходя из вышеизложенного, можно отметить, что проблема формирования дегенеративного аортального стеноза у лиц с артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста является актуальной для современной кардиологии и геронтологии.

Цель исследования: изучить возрастные и гендерные особенности гормонального и метаболического статусов у пациентов с АГ старше 60 лет при наличии дегенеративного аортального стеноза.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 136 человек с аортальным стенозом и АГ в возрасте 60–92 лет, из них сформированы две возрастные группы лиц пожилого и старческого возраста: в группу пациентов в возрасте 60–75 лет включены 70, старше 75 лет — 66 человек. Среди обследованных 65 мужчин, женщин — 71. Возраст в группах сопоставим. Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией (2000 год). Сформировать группу сравнения не представилось возможным, так как лица, у которых не обнаружилось признаков дегенеративных изменений аортального клапана, имели патологию, послужившую критериями исключения.

Критерии исключения: сердечная недостаточность III–IV функционального класса, почечная недостаточность (при клиренсе креатинина в 2 раза выше нормы), нарушения функции печени (АсАТ, АлАТ в 2 раза выше нормы), декомпенсированный сахарный диабет (СД), документированные подагра и онкологические заболевания.

Критерии включения: возраст старше 60 лет, наличие АГ длительностью 5 лет и более, верифицированный дегенеративный стеноз аортального клапана. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, углеводного, пуринового обменов, функции почек и щитовидной железы проанализированы анамнез, физикальные данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Гиперурикемия документировалась при уровне мочевой кислоты в сыворотке крови более 360 мкмоль/л [12]. Функциональную способность почек оценивали по уровню креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ): сохраненная функция, гиперфильтрация, почечная дисфункция и хроническая почечная недостаточность (ХПН) I–II ст.

В зависимости от уровня ТТГ и свободного T_4 выделены две группы больных. Группа манифестного гипотиреоза с $TТГ > 4,0$ мкЕД/л и свободным T_4 ниже 10,2 пмоль/л, а также группа с высоконормальным (пограничным) уровнем гормона: $4,0 \geq TТГ \geq 2,5$ мкЕД/л, в соответствии с рекомендациями ряда авторов [4, 8]. Для исключения транзиторного повышения ТТГ и гипердиагностики гипотиреоза определялся уровень ТТГ и свободного T_4 в динамике, пациенты были проконсультированы эндокринологом. По данным УЗИ учитывали уменьшение объема железы. Для оценки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), состояния клапанного аппарата и степени его поражения выполнялась

эхокардиография в двухмерном режиме с использованием цветного дуплексного сканирования. Критерии ГЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ для мужчин $> 115 \text{ г/м}^2$ и для женщин $> 95 \text{ г/м}^2$. В соответствии с рекомендациями АСС/АНА [6], для верификации диагноза кальцинированного аортального стеноза дегенеративного генеза и оценки его тяжести использовались следующие эхографические показатели: систолическое раскрытие створок аортального клапана; максимальный градиент давления на аортальном клапане; максимальная скорость потока крови на аортальном клапане. Статистический анализ проводился средствами пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft, США). Частота измерялась в процентах с оценкой стандартной ошибки доли (s_p). Для сравнительного анализа частотных характеристик применялся критерий хи-квадрат (X^2). Уровень значимости был принят при $p < 0,05$. Различия в диапазоне p от 0,05 до 0,1 рассматривались как тенденция. Для анализа качественных дихотомических показателей (при $df = 1$) использовался X^2 с поправкой Йейтса. При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты исследования. Среди жалоб у пациентов преобладали одышка при нагрузке, общая и мышечная слабость, головная боль и головокружение. У больных старше 75 лет чаще отмечались головокружение — $36,4 \pm 5,9 \%$, при $17,1 \pm 4,5 \%$ у пожилых ($X^2 = 5,49$, $p = 0,02$) и одышка — $65,2 \pm 5,9 \%$, у пожилых $47,1 \pm 6,0 \%$ ($X^2 = 3,76$, $p = 0,05$). Частота обмороков в обеих группах была в пределах 4–6 % случаев. По длительности АГ и частоте ее вариантов у пациентов со стенозом пожилого и старческого возраста достоверных различий не выявлено. В то же время ИБС ($84,8 \pm 4,4 \%$) и ХСН ($71,2 \pm 5,6 \%$) достоверно преобладали в более старшей возрастной группе ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). ГЛЖ документирована у $85,3 \pm 3,0 \%$ от общего числа обследованных. Концентрическая форма достоверно чаще выявлена у пожилых — $77,1 \pm 5,0 \%$ по сравнению с $57,6 \pm 6,1 \%$ у ($X^2 = 5,08$, $p = 0,02$) пациентов старше 75 лет. В возрастных группах стеноз аортального клапана 1 степени выявлен у $85,7 \pm 4,2 \%$ пожилых и у $80,3 \pm 4,9 \%$ лиц старше 75 лет. Частота стеноза 2 степени составила $4,3 \pm 2,4$ и $12,1 \pm 4,0 \%$ соответственно ($p < 0,0001$). Регургитация на аортальном клапане регистрируется у всех пациентов обеих возрастных групп. Гормональные и метаболические показатели в возрастных группах представлены в табл. 1. Дислипидемия (ДЛП) достоверно преобладала в группе пожилых за счет смешанного варианта. Гиперурикемия выявлялась у каждого третьего пациента 60–75 лет с АГ и аортальным стенозом, частота ее с возрастом достоверно снижалась в 2 раза. Манифестный гипотиреоз и высококонормальный ТТГ суммарно встретились с одинаковой частотой в обеих возрастных группах — 15,7% в группе пожилого и 16,7 % старческого возраста (табл. 1).

Таблица 1

Гормональные и метаболические показатели в группах пожилого и старческого возраста со стенозом клапана аорты

Гормональные и метаболические показатели	60-75 лет (n = 70)		старше 75 лет (n = 66)		X^2	p
	Чел.	% $\pm s_p$	Чел.	% $\pm s_p$		
Дислипидемия:	58	$82,9 \pm 4,5$	40	$60,6 \pm 6,0$	7,28	0,007
гиперхолестеринемия	6	$8,6 \pm 3,3$	4	$6,1 \pm 2,9$	0,05	0,81
гипертриглицеридемия	17	$24,3 \pm 5,1$	17	$25,8 \pm 5,4$	0,001	1,0
смешанная	35	$50,0 \pm 6,0$	19	$28,8 \pm 5,6$	5,52	0,019
Нарушения углеводного обмена:	33	$47,1 \pm 6,0$	32	$48,5 \pm 6,2$	0,001	0,98

НТГ	16	22,9 ± 5,0	20	30,3 ± 5,7	0,62	0,43
СД 2 типа	17	24,3 ± 5,1	12	18,2 ± 4,7	0,43	0,51
Гиперурикемия	22	31,4 ± 5,5	10	15,2 ± 4,4	4,13	0,04
Манифестный гипотиреоз	9	12,9 ± 4,0	5	7,6 ± 3,3	0,53	0,46
Высоконормальный ТТГ	2	2,9 ± 2,0	6	9,1 ± 3,5	1,39	0,23

ХПН документирована у $33,3 \pm 5,8\%$ лиц старше 75 лет, у пожилых $10,0 \pm 3,6\%$ ($X^2 = 11,18$, $p = 0,0001$). Все вышеперечисленные параметры были проанализированы и в гендерном аспекте. Достоверных различий в хронологии АГ у мужчин и женщин с дегенеративным стенозом аортального клапана не выявлено, варианты АГ (систолюдиастолическая, изолированная систолическая), а также ИБС и ХСН представлены с одинаковой частотой у лиц обоего пола.

ГЛЖ отмечена среди женщин у $83,1\%$ и у $87,6\%$ мужчин, характер гипертрофии и частота снижения фракции выброса ЛЖ в гендерных группах достоверно не различались. Первая степень стеноза аортального клапана выявлена у $81,7\%$ женщин и $84,6\%$ мужчин. Частота стеноза 2 степени составила $7,0$ и $9,2\%$ соответственно. Аортальная регургитация I степени выявлена у $70,4\%$ женщин и у $81,5\%$ мужчин, у остальных пациентов регургитация была II и III степени. Двустворчатый аортальный клапан как один из факторов риска раннего дегенеративно-дистрофического АС [9] обнаружен только у мужчин — $4,6\%$. Частота ДЛП не различалась и составила 70% и более (табл. 2). Нарушения углеводного обмена выявлены у половины пациентов со стенозом аортального клапана независимо от пола. Гиперурикемия диагностирована с одинаковой частотой.

Таблица 2

Гормональные и метаболические показатели у лиц с АГ и стенозом аортального клапана в гендерном аспекте

Гормональные и метаболические показатели	Женщины (n = 71)		Мужчины (n = 65)		X ²	p
	Чел.	% ± s _p	Чел.	% ± s _p		
Дислипидемия:	52	73,2 ± 5,3	46	70,8 ± 5,6	0,01	0,89
гиперхолестеринемия	6	8,5 ± 3,3	4	6,2 ± 3,0	0,03	0,85
гипертриглицеридемия	15	21,1 ± 4,8	19	29,2 ± 5,6	0,79	0,37
смешанная	31	43,7 ± 5,9	23	35,4 ± 5,9	0,65	0,41
Нарушения углеводного обмена:	34	47,9 ± 5,9	31	47,7 ± 6,2	0,02	0,88
НТГ	22	31,0 ± 5,5	14	21,5 ± 5,1	1,1	0,29
СД 2 типа	12	16,9 ± 4,4	17	26,1 ± 5,5	1,22	0,26
Гиперурикемия	18	25,4 ± 5,2	14	21,5 ± 5,1	0,1	0,74
Манифестный гипотиреоз	12	16,9 ± 4,4	2	3,1 ± 2,1	5,6	0,01
Высоконормальный ТТГ	7	9,9 ± 3,5	1	1,5 ± 1,5	2,87	0,09

Манифестный гипотиреоз встречается достоверно чаще у женщин — $16,9\%$ ($X^2 = 5,6$, $p = 0,01$). У них же отмечена тенденция к увеличению числа высококонормального уровня ТТГ — $9,9\%$ ($X^2 = 2,8$, $p = 0,09$). У мужчин достоверно преобладала ХПН — $26,2 \pm 5,5\%$. Из массива корреляционных связей в аспекте прогрессирования дегенеративных изменений заслуживает внимания прямая тесная связь уровня диастолического АД и содержания мочевины в сыворотке ($r = 0,703$, $p = 0,023$) у мужчин в старческом

возрасте, очевидно, обусловленная снижением функции почек и нарушением функции эндотелия. Помимо этого выявлена прямая тесная связь градиента давления на аортальном клапане с содержанием гормона ТТГ в крови — у мужчин $r = 0,843$, $p = 0,00001$, у женщин $r = 0,713$, $p = 0,0002$. Сила связи с возрастом не меняется. Кроме того установлена отрицательная связь между уровнем свободного T_4 и градиента давления на аортальном клапане — в группе пожилых у мужчин $r = -0,720$, $p = 0,00002$, у женщин $r = -0,660$, $p = 0,001$, которая сохраняется и в группах старше 75 лет.

Обсуждение. Давность АГ по анамнезу у большинства обследованных в возрастных и гендерных группах составила от 5 до 20 лет и более. Процент изолированной систолической АГ у пациентов со стенозом аортального клапана существенно не различался в возрастных и гендерных группах и не превышал 18 %. Частота ГЛЖ при стенозе аортального клапана также не зависела от пола и возраста и документирована у 85,3 % обследованных. Однако концентрическая ГЛЖ достоверно чаще выявлена у пожилых — 77,1 % при 57,5 % у пациентов старческого возраста ($p = 0,02$). При этом большинство пациентов имели аортальный стеноз 1 степени. Преобладание концентрической ГЛЖ у лиц с аортальным стенозом 1 степени свидетельствует о том, что, очевидно, АГ предшествовала формированию аортального стеноза. Нарушения углеводного обмена диагностированы и явились благоприятным фоном для формирования ДЛП. Гиперурикемия выявлена у 31,4 % пожилых при 15,1 % у лиц старше 75 лет, различия статистически значимы ($X^2 = 4,13$, $p = 0,04$). Повышение уровня мочевой кислоты можно рассматривать как маркер гипоксии тканей и повреждения эндотелия, патогенетически характерных для эндотелийзависимых заболеваний — артериальной гипертензии, атеросклероза и СД [7]. Подтверждением может служить корреляционная связь уровня ДАД и содержания мочевой кислоты в сыворотке ($r = 0,703$, $p = 0,023$) у мужчин старческого возраста. Кроме того, во всех группах содержание ТТГ в крови с высокой степенью тесноты коррелирует с градиентом давления на аортальном клапане ($r = 0,843-0,713$, $p = 0,0001$). Если учесть, что эндотелий сосудов содержит рецепторы к ТТГ [11], то можно предполагать сохранение активной роли тиреоидных гормонов в формировании центральной и периферической гемодинамики. У женщин частота изменений функции щитовидной железы 26,8 % и превышает в 5 раз таковую у мужчин. В соотношении манифестного гипотиреоза сохраняется та же тенденция — 16,9 % у женщин и 3,1 % у мужчин. Процент изменений функции щитовидной железы у лиц старше 60 лет, выявленный в нашем исследовании, сопоставим с данными Н. Ю. Свириденко и соавт. [5], полученными в 2007 году в ходе обследования пациентов, направленных на коронароангиографию (средний возраст $58,2 \pm 9,2$ года). У 39 % больных была обнаружена патология щитовидной железы с преобладанием узловых форм зоба и аутоиммунного тиреоидита, у 25 % из них патология щитовидной железы была выявлена впервые.

Выводы

1. Сочетание АГ, концентрической ГЛЖ и АС 1 степени свидетельствует об ассоциации АГ и процесса формирования аортального стеноза.
2. Дислипидемия достоверно чаще отмечена в пожилом возрасте за счет смешанного варианта.
3. Гиперурикемия выявляется у трети пациентов старше 60 лет. Найдена достоверная связь уровня ДАД и мочевой кислоты в старческом возрасте.
4. Манифестный гипотиреоз и высоконормальный уровень ТТГ достоверно преобладают у женщин — 26,7 % и регистрируются в 5 раз чаще, чем у мужчин. В возрастных группах нарушения в тиреоидном статусе документированы с одинаковой частотой — 15,7 и 16,6 %. Найдена сильная прямая взаимосвязь

градиента давления на аортальном клапане с уровнем ТТГ ($r = 0,843$, $p = 0,00001$) и обратная с содержанием свободного T_4 ($r = -0,720$, $p = 0,00002$).

Список литературы

1. Гендлин Г. Е. Аортальный стеноз и артериальная гипертензия / Г. Е. Гендлин, О. А. Тронина, А. И. Мурсалимова // Мед. вестн. — 2011. — Вып. 10, № 551. — С. 9.
2. Дземешкевич С. Л. Пороки аортального клапана у взрослых : современная патология и показания к операции / С. Л. Дземешкевич // Атмосфера. Кардиология. — 2003. — № 2. — С. 2–4.
3. Лебедева М. В. Альбуминурия, плазменная концентрация эндотелина-1 и атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных артериальной гипертензией и гиперурикемией / М. В. Лебедева, Т. Ю. Стахова, И. М. Балкаров [и др.] // Клин. нефрология. — 2009. — № 3. — С. 57–61.
4. Подзолков А. В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ / А. В. Подзолков, В. В. Фадеев // Клин. эксперим. тиреодология. — 2009. — Т. 5, № 2. — С. 4–16.
5. Свириденко Н. Ю. Субклинический гипотиреоз / Н. Ю. Свириденко, Н. А. Косьянова // Лечащий врач. — 2006. — № 10. — С. 58–61.
6. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force of Practice Guidelines (Committee of Management of Patients with Valvular Heart Disease) // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — N 32. — P. 1486–1588.
7. Bagnati M. When and why a water soluble antioxidant becomes prooxidant during copperinduced lowdensity lipoprotein oxidation: a study using uric acid / M. Bagnati [et al.] // Biochem. J. — 1999. — N 340. — P. 1431—1452.
8. Baloch Z. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease / Z. Baloch [et al.] // Thyroid. — 2003. — N 13. — P. 3–126.
9. Faggiano P. F. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis / P. F. Faggiano [et al.] // Cardiovascular Ultrasound. — 2006. — Vol. 4, N 27. — P. 1186–1476.
10. Hak A. E. Subclinical hypothyroidism is an independent risk indicator for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam study / A. E. Hak [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2000. — N 132. — P. 270–278.
11. Napoli R. Enhancement of vascular endothelial function by recombinant human thyrotropin / R. Napoli [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 5. — P. 1959–1963.
12. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — N 65. — P. 1301–1311.

ARTERIAL HYPERTENSION AND DEGENERATE AORTAL STENOSIS AT PERSONS OLDER 60 YEARS

G.N. Vereshchagina¹, E.A. Chibisova², I.M. Mitrofanov², A.V. Shabalin

¹SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)

²SE «Scientific Center of clinical and experimental medicine SB RAMS» (Novosibirsk c.)

The purpose: studying of the hormonal and metabolic statuses at patients with arterial hypertension at patients with degenerative aortal stenosis who are elder 60 years. *Materials and methods:* 136 people with aortal stenosis and arterial hypertension at the age of 60–92 years are investigated. Gender and age groups are 60–75 years and elder than 75 years. The chronology and temperament of arterial hypertension is analyzed. Glucose level in blood serum, lipids, urinary acid, thyrotropic hormone and Free T4 were defined. *Results:* There was studied the frequency of risk factors, which were not discussed previously, at degenerate pathology of aortal valve: hyperuricemia (at 23,5% of cases), disturbance of function of thyroid gland. Strong correlation communication of pressure gradient on aortal valve with level of thyrotropic hormone ($r = 0,843$, $p = 0,00001$) and Free T4 ($r = -0,720$, $p = 0,00002$) is received.

Keywords: degenerative aortal stenosis, arterial hypertension, hyperuricemia, hypothyroidism, dyslipidemia.

About authors:

Vereshchagina Galina Nikolaevna — doctor of medical sciences, professor of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: 8(383) 229-20-58

Chibisova Elena Aleksandrovna — research scientist at laboratory of pathogenesis of somatic pathology at SE «Scientific Center of clinical and experimental medicine SB RAMS», e-mail: chibisova-e-a@mail.ru, office phone: 8(383) 332-83-12

Mitrofanov Igor Mikhailovich — doctor of the medical sciences, leading research scientist at laboratory of pathogenesis of somatic pathology at SE «Scientific Center of clinical and experimental medicine SB RAMS», office phone: 8(383) 334-83-12, e-mail: mim@soramn.ru

Shabalin Alexey Vasilievich — doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAMS, vice-president of Presidium of the SB of the RAMS

List of the Literature:

1. Gendlin G. E. Aortal stenosis and arterial hypertension / G. E. Gendlin, O. A. Tronina, A. I. Mursalimova // Medical bul. — 2011. — Iss. 10, № 551. — P. 9.
2. Dzemeshkevich S. L. Defects of aortal valve at adults: modern pathology and indications to operation / P. L. Dzemeshkevich // Atmosphere. Cardiology. — 2003. — № 2. — P. 2-4.

3. Lebedev M. V. Albuminuria, plasma concentration of endothelin-1 and atherosclerotic lesion of carotids at patients with arterial hypertension and hyperuricemia / M. V. Lebedev, Stakhov, I. M. Balkarov's [etc.] // *Clin. nephrology*. — 2009. — № 3. — P. 57-61.
4. Podzolkov A. V. Hypothyrosis, subclinical hypothyrosis, high-normal level of TSH / A. V. Podzolkov, V. V. Fadeev // *Rus. exper. thyroireodologiya*. — 2009. — V. 5, № 2. — P. 4-16.
5. Sviridenko N. Y. Subclinical hypothyroidism / N. Y. Sviridenko, N. A. Kosyanova // *Attending physician*. — 2006. — № 10. — P. 58-61.
6. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force of Practice Guidelines (Committee of Management of Patients with Valvular Heart Disease) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — N 32. — P. 1486–1588.
7. Bagnati M. When and why a water soluble antioxidant becomes prooxidant during copperinduced lowdensity lipoprotein oxidation: a study using uric acid / M. Bagnati [et al.] // *Biochem. J.* — 1999. — N 340. — P. 1431—1452.
8. Baloch Z. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease / Z. Baloch [et al.] // *Thyroid*. — 2003. — N 13. — P. 3–126.
9. Faggiano P. F. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis / P. F. Faggiano [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. — 2006. — Vol. 4, N 27. — P. 1186–1476.
10. Hak A. E. Subclinical hypothyroidism is an independent risk indicator for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam study / A. E. Hak [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — N 132. — P. 270–278.
11. Napoli R. Enhancement of vascular endothelial function by recombinant human thyrotropin / R. Napoli [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, N 5. — P. 1959–1963.
12. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — N 65. — P. 1301–1311.