

**Н.О. Перцева,
К.Н. Ейнер**

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра ендокринології
(зав. – д. мед. н., доц. Н.О. Перцева)
вул. Пастера, 26, Дніпро, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Endocrinology
Pastera str., 26, Dnipro, 49000, Ukraine
e-mail: xeniya.einer@gmail.com

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, ліпідний обмін, постпрандіальна гіперліпемія, варіабельність артеріального тиску, ендотеліальна дисфункція, тканинна доплерографія, сегментарна діастолічна функція
Key words: Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism, postprandial hyperlipemia, endothelial dysfunction, variability of arterial pressure, tissue dopplerography, segmenary diastolic function

Реферат. Особенности влияния субклинического гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему. Перцева Н.О., Эйнер К.Н. Дисфункция щитовидной железы имеет серьезные последствия для состояния сердечно-сосудистой системы. В условиях дефицита тиреоидных гормонов снижается выработка целого ряда клеточных ферментов, что приводит к развитию дислипидемии, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, к нарушениям в системе свертывания крови, окислительному стрессу. Субклинический гипотиреоз, являясь фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, не имеет специфической симптоматики, длительно остается нераспознанным, и к моменту развития манифестного гипотиреоза приводит к уже необратимым изменениям в сердечно-сосудистой системе. Выявление нарушений на раннем этапе и своевременное назначение заместительной терапии позволит избежать дополнительного риска сердечно-сосудистой патологии. Отсутствие единой позиции в отношении субклинического гипотиреоза не позволяет определить четкие клинические рекомендации. Данные относительно эффективности и необходимости заместительной терапии левотироксином противоречивы, что обусловлено отсутствием рандомизированных клинических испытаний. В данной обзорной статье рассмотрены механизмы влияния субклинического гипотиреоза на различные виды метаболизма, способы диагностики нарушений, вызванных субклиническим гипотиреозом, и их модификация под влиянием заместительной терапии.

Abstract. Features of the influence of subclinical hypothyroidism on the cardiovascular system. Pertseva N.O., Einer K.M. Dysfunction of the thyroid gland has serious consequences for the state of the cardiovascular system. In conditions of deficiency of thyroid hormones, the production of a number of cellular enzymes decreases, that leads to the development of dyslipidemia, insulin resistance, endothelial dysfunction, arterial hypertension, abnormalities in the blood coagulation system, oxidative stress. is a risk factor for cardiovascular disease because associated with dyslipidemia, insulin resistance, arterial hypertension, oxidative stress, endothelial dysfunction, disorders in the blood coagulation system and, thus, atherosclerosis. Subclinical hypothyroidism, as a risk factor for cardiovascular disease, does not have a specific symptomatology, it remains unrecognized for a long time, and by the time the development of manifest hypothyroidism leads to irreversible changes in the cardiovascular system. Detection of abnormalities at the phase of subclinical hypothyroidism and the timely assignment of replacement therapy will avoid an additional risk of cardiovascular pathology. The absence of a unified position in regard to subclinical hypothyroidism does not allow to adopt clear clinical recommendations. Data on the efficacy and need for levothyroxine replacement therapy are contradictory due to the absence of randomized clinical trials. This review article examines mechanisms of the influence of subclinical hypothyroidism on various types of metabolism, methods of diagnosing disorders caused by subclinical hypothyroidism and their modification under the influence of replacement therapy.

Субклінічний гіпотиреоз (СГ) є безсимптомним станом та діагностується лабораторно при рівні тиреотропного гормону (ТТГ) в сироватці крові вищого за верхню межу референсного інтервалу на фоні нормального рівня вільних фракцій тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3). Незважаючи на те, що хворі на субклінічний

гіпотиреоз можуть мати різної вираженості симптоматику, притаманну гіпотиреозу, діагноз субклінічного гіпотиреозу базується виключно на лабораторних дослідженнях [3, 9].

Добре відомо, що між тиреоїдними гормонами та ТТГ існує зворотній від'ємний зв'язок. Питання: яким чином за нормального рівня

тиреоїдних гормонів відбувається розгальмування ТТГ та підвищення його рівня в крові, пояснюється тим, що індивідуальний рівень тироксину змінюється в більш вузькому діапазоні, ніж нормальні значення для загальної популяції. Тому відхилення від індивідуальної норми, навіть якщо воно відбувається в межах референсних значень, проявляється помітним підвищенням рівня ТТГ [11].

Термін «субклінічний гіпотиреоз» введено в обіг у літературі з 1973 р., коли D. C. Evered at al., проводячи визначення функції щитоподібної залози у своїх хворих, не виявили будь-яких інших відхилень, окрім підвищення рівня ТТГ [4].

Значний інтерес до субклінічного гіпотиреозу зумовлено тим, що розповсюдженість цього захворювання значно перевищує поширеність маніфестного гіпотиреозу, проте рідше виявляється [1, 2, 5]. Найбільш широка наявність субклінічного гіпотиреозу у віковій групі понад 75 років, де він досягає 16-21%. Проте у зв'язку з використанням у клінічній практиці гормональних методів обстеження функції щитоподібної залози, на теперішній час субклінічний гіпотиреоз досить часто виявляється в осіб молодого та середнього віку. Крім того, частіше СГ виявляється в жінок, ніж у чоловіків, 15 та 8% відповідно [8, 15].

Все більша кількість досліджень пов'язує субклінічний гіпотиреоз із підвищенням серцево-судинного ризику, включаючи гіпертензію, збільшення ваги, інсулінорезистентність, гіперхолестеринемію, дисліпідемію та коронарну ішемічну хворобу серця [10, 11, 13, 15, 17, 23].

З біологічної точки зору, тиреоїдні гормони володіють множинними плейотропними ефектами, впливаючи як суттєвий регуляторний фактор у багатьох фізіологічних системах, включаючи судини, серце, мозок, скелетні м'язи та кістки, головний мозок (включаючи процеси пізнання та настроїв) [10, 17, 32]. Тиреоїдні гормони здійснюють вплив на роботу серця шляхом геномних та негеномних ефектів. Збільшуючи ударний об'єм серця та частоту серцевих скорочень, вони підвищують фракцію викиду [8, 11].

Більшість фізіологічних ефектів тиреоїдних гормонів реалізується через геномний механізм [8]. Трийодтиронін регулює транскрипцію таких важливих структурних та функціональних білків міокарда, як кальцієва аденозинтрифосфатаза внутрішніх мембран клітини (SERCA2), α -важкий ланцюг міозину (α -МНС), β 1-адренорецептори, $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -аденозинтрифосфатаза, потенціалозалежні калієві канали, малатдегідрогеназа,

передсердний і мозковий натрійуретичний гормон. Крім того, тиреоїдні гормони регулюють транскрипцію пейсмейкерзв'язаних генів, каналів 3 і 4 типу, що гіперполяризують активуються, керованих циклічними нуклеотидами, і гуанілінуклеотидного регуляторного білка. Також трийодтиронін модулює експресію ангіотензинових рецепторів на клітинах гладеньких м'язів судин. Однак він може пригнічувати транскрипцію деяких генів, наприклад β -важкого ланцюга міозину (β -МНС), фосфоламбану, $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ -обмінника, TRa1 та аденілатциклази V і VI типів. Для реалізації негеномних ефектів тиреоїдних гормонів взаємодії з ядерними рецепторами не потребується. До таких ефектів належить транспорт іонів (кальцію, натрію, калію) через плазматичну мембрану, транспорт глюкози й амінокислот, функція мітохондрій та передача різних внутрішньоклітинних сигналів [8, 22].

Таким чином, головною причиною ускладнення більшості органів в умовах гіпотиреозу є різке зменшення вироблення цілого ряду клітинних ферментів внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів. Оцінюючи вплив тиреоїдних гормонів на функцію серцево-судинної системи та тканинний обмін, є очевидним виникнення патологічних змін вже на етапі субклінічного порушення функції щитоподібної залози, а отже, субклінічний гіпотиреоз може бути джерелом багатьох проблем, що залишаються прихованими до моменту появи маніфестного гіпотиреозу [12].

Субклінічний гіпотиреоз потрібно розглядати в двох категоріях відносно рівня ТТГ: помірне підвищення (4,0–10,0 мОд/л) та виражене підвищення (>10 мОд/л). Субклінічний гіпотиреоз із рівнем ТТГ більше 10 мОд/л може бути серйозним фактором ризику серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця та смерті [4, 10, 17, 23, 26].

В одному з досліджень у молодих пацієнтів, хворих на субклінічний гіпотиреоз, було виявлено збільшення частоти коронарних подій та смерті. Цей метааналіз включав 55287 пацієнтів з 11 проспективних досліджень. За результатами метааналізу було встановлено, що за умови підвищення ТТГ вище за 10 мОд/л значно збільшується ризик ішемічної хвороби серця та смерті від неї [26].

Гіперхолестеринемія та дисліпідемія набувають розвитку набагато раніше в пацієнтів з гіпотиреозом, ніж у населення в цілому. Близько 90% від усіх хворих на маніфестний гіпотиреоз мають гіперхолестеринемію із суттєвим збільшенням атерогенних фракцій ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності [6]. Однак дані

щодо змін у ліпідному профілі в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом суперечливі, у деяких дослідженнях описано збільшення як загального холестерину, так і фракції ліпопротеїдів низької щільності, тоді як в інших повідомляється тільки про збільшення загального холестерину без будь-якого збільшення атерогенних фракцій ліпідів [6, 7, 18, 19, 25, 27, 29, 30].

За умови субклінічного гіпотиреозу знижується активація рецептора ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тому навіть при незначному транзиторному підвищенні в сироватці крові рівня холестерину стає можливим розвиток дисліпідемії [27]. Також метаболічні ефекти субклінічного гіпотиреозу включають у себе підвищення рівня вільних жирних кислот, що призводить до запальних клітинних реакцій [25, 27].

Оцінка ліпідного профілю натще характеризує лише стаціонарний стан ліпідного обміну. Відома велика кількість випадків розвитку атеросклерозу в осіб з нормоліпідемією. Дослідження останніх років підтвердили атерогенність постпрандіальної дисліпідемії як незалежного фактора розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [7, 30]. У зв'язку з цим привертає увагу можливе прогресування атерогенезу безпосередньо після прийому їжі, багатой на жири, особливо за наявності умов, що сприяють атерогенезу, зокрема зниженої функції щитоподібної залози. У постпрандіальному періоді відбувається поглинання хіломікронів та ліпопротеїдів артеріальною судинною стінкою [18, 28]. Постпрандіальна гіперліпідемія триває близько чотирьох годин після кожного прийому їжі, тому протягом доби значну частину часу людина перебуває у стані посталіментарної гіперліпідемії [7].

Для найбільш точного моделювання метаболічних ефектів постпрандіальної гіперліпідемії застосовується тест стандартного ліпідного навантаження за методикою J. Patsch (1992), що полягає в прийомі натще емульгованого жиру у вигляді 20% вершків з розрахунку 65 г жиру на 1 м² поверхні тіла, з 50 г білого хліба. Оцінка ліпідограми проводиться натще (не менше 12 год. після останнього прийому їжі), через 3 та через 6 год. після жирового навантаження [7, 19].

Гіперліпідемія є одним із загальних причинних факторів ендотеліальної дисфункції. В ендотеліальних клітинах гіперліпідемія може порушувати синтез окису азоту шляхом збільшення рівня асиметричного диметиларгініну (ADMA), інгібітора синтезу ендогенного окису азоту та зниження активності фермента диметиларгінін диметиламіногідролази (DDAH). З

іншого боку, вихідна функція ендотелію судин визначає можливість проникнення атерогенних ліпідних фракцій до інтими артерій та утворення атеросклеротичних уражень. Таким чином, ендотеліальна дисфункція в поєднанні з дисліпідемією збільшують ризик атеросклерозу в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом [28].

У різних клінічних дослідженнях фактори, що сприяють ендотеліальній дисфункції (дисліпідемія, хронічне запалення, окиснювальний стрес, інсулінорезистентність), пов'язують також зі станом субклінічного гіпотиреозу [10, 11, 13, 15, 23]. Проте всі ці фактори взаємодіють один з одним, не відіграючи поодиночі вирішальної ролі. Наприклад, інсулінорезистентність індукує запалення й окисний стрес, окиснювальний стрес певним чином впливає на розвиток дисліпідемії. Запалення й окисний стрес сприяють розвитку один одного. Все вищезазначене викликає порушення функції ендотелію, що призводить до ранньої стадії атерогенезу. Послаблення ендотелій-залежної вазодилатації разом з іншими показниками ендотеліальної дисфункції, що пов'язане зі станом субклінічного гіпотиреозу, підтримує кореляцію між субклінічним гіпотиреозом та серцево-судинними захворюваннями [21].

За результатами міжнародного епідеміологічного дослідження MONICA (ретроспективний аналіз продовжується на сьогодні) доведено, що класичні фактори серцево-судинного ризику не можуть повністю пояснити вірогідність виникнення та прогноз серцево-судинних ускладнень, оскільки їх розповсюдженість не перевищує 40% у чоловіків та 15% у жінок і стан СГ є окремим фактором серцево-судинного ризику [14]. За результатами Роттердамського дослідження (2000 р.), СГ виявлено в 10,8% жінок у віці 69±7,5 року, при цьому його наявність асоціювалась із більшою розповсюдженістю ознак атеросклерозу та інфаркту міокарда.

Для раннього виявлення «некласичних» факторів серцево-судинного ризику застосовується визначення в сироватці крові маркерів малоінтенсивного хронічного запалення, порушення в'язкості крові, а також визначення активності ендотеліальних факторів (NO, фактор Віллебранда, Р-селектин, Е-селектин, молекули адгезії sICAM-1, ICAM-1 та VCAM-1, ендотелін-1, PAI-1) [1, 5, 6, 17, 21].

Інгібітор активації тканинного плазміногену-1 (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) – один з основних ендотеліальних маркерів, підвищення його рівня асоціюється з атеросклерозом та тромбозами, а також з розвитком метаболічного

синдрому. Комбінація підвищеної активності PAI-1 та дисліпідемії підвищення ЛПНП призводить до розвитку серцево-судинних захворювань атеросклеротичного характеру [21, 24].

Розчинна молекула адгезії (soluble(s) circulating isoforms of intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) розглядається на сьогодні як надійний маркер ендотеліальної дисфункції. Доведено її експресування на різноманітних типах ендотеліальних клітин та вплив на велику кількість патологічних ситуацій [1, 24].

Дані відносно взаємозв'язку субклінічного гіпотиреозу та ендотеліальної дисфункції (фактор регуляції судинної стінки, фактори тромбогенності та атромбогенності, адгезії лейкоцитів, фактори коагуляції) досить суперечливі та потребують проведення додаткових досліджень [1, 5, 6, 17, 21].

Дослідження скоротливої функції міокарда при наявності субклінічного гіпотиреозу продемонстрували, що стан СГ тісно пов'язаний із загальним погіршенням діастолічної та систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) і повністю оборотний на фоні замісної терапії ліво-тироксинам, хоча на такому етапі розвитку порушень серцевої діяльності потребується більш тривалий період лікування [2, 9, 11, 14, 16, 20].

За результатами метааналізів, субклінічний гіпотиреоз призводить до підвищення рівня систолічного артеріального тиску, проте ці дослідження не можуть виключити інших факторів, які можуть впливати на рівень артеріального тиску, і потребують уточнення [11, 13, 14, 16]. Можливості добового моніторингу артеріального тиску (АТ) продемонстрували суттєвий внесок у діагностику порушень добової варіабельності АТ та особливостей добових ритмів АТ, зокрема вираженого передранкового підйому, високих добових градієнтів АТ та відсутності нічного зниження АТ [12].

Методика тканинної доплерографії (ТДГ) в імпульсно-хвильовому режимі дозволяє інтерпретувати глобальну та сегментарну діастолічну функцію лівого шлуночка незалежно від рівня перервантаження тиском та об'ємом міокарда ЛШ. Найбільш ранніми проявами функціональних порушень міокарда у хворих на субклінічний гіпотиреоз є сегментарна систолічна та діастолічна дисфункція, виявлена за даними ТДГ [12, 16, 23].

Оцінка морфофункціонального стану серцевого м'яза за даними ТДГ дозволить більш чітко визначити необхідність призначення замісної терапії субклінічного гіпотиреозу.

На сьогодні не існує єдиної думки щодо доцільності замісної терапії субклінічного гіпотиреозу. На думку більшості дослідників, замісна терапія субклінічного гіпотиреозу показана за умови рівня ТТГ вище 10 мОд/л та наявності антитіл до тиреоглобуліну та/або мікросомальної фракції (пероксидази тироцитів). Якщо рівень ТТГ знаходиться між верхньою межею референсного діапазону та 10 мОд/л, то дані, отримані відносно впливу замісної терапії ліво-тироксинам на ліпідний профіль та ендотеліальну функцію, досить суперечливі [8, 9, 11, 13]. Рішення щодо замісної терапії приймається індивідуально, базуючись на таких факторах, як наявність симптомів, що можливо пов'язані із СГ, носійства антитіл до тироїдпероксидази, а також ІХС, серцевої недостатності та факторів серцево-судинного ризику [10, 15, 26, 32].

Підхід до корекції субклінічного гіпотиреозу повинен базуватися на стійкому підтриманні концентрації тиреоїдних гормонів на рівні, який задовольняє фізіологічні потреби організму з метою запобігання атерогенезу та розвитку серцево-судинних порушень [8, 11, 14, 21].

Всі проведені дослідження сходяться на одному – терапія ліво-тироксинам може сприяти покращенню систолічної та діастолічної функції, ендотеліальної функції, і таким чином сприяти покращенню гемодинаміки [8, 9, 11, 13, 21]. Для підтвердження отриманих результатів необхідне проведення великих рандомізованих досліджень та подальше вивчення проблеми субклінічного гіпотиреозу.

ПІДСУМОК

Таким чином, проведений огляд літератури вказує, що субклінічний гіпотиреоз та порушення обміну речовин, які викликані цим станом, є не вирішеною на сьогодні проблемою. Вона потребує подальшого вивчення, визначення необхідності скринінгу та корекції субклінічного гіпотиреозу. Своєчасне виявлення та обґрунтоване призначення ранньої замісної терапії може бути шляхом до запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вернигородский В.С. Провоспалительные цитокины и их роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных гипотиреозом / В.С. Вернигородский,

Н.М. Фетисова, М.В.Вернигородская // Рос. мед.-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 2. – С. 93-96. doi: <http://dx.doi.org/10.17816/PAVLOVJ2013293-96>.

2. Особенности гемодинамики у больных с аутоиммунным тиреодитом и субклиническим гипотиреозом в разных возрастных группах / Т.А. Некрасова, О.В. Леденцова, Л.Г. Стронгин, Л.В. Казакова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. № 3. url: <http://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-gemodinamiki-u-bolnyh-s-autoimmunnym-tireoiditom-i-subklinicheskim-gipotireozom-v-raznyh-vozrastnyh-gruppah>.
3. Паньків В.І. Дефіцит йоду та субклінічні порушення щитоподібної залози / В.І. Паньків // Біль. Суставы. Позвоночник. – 2016. – № 2. – С. 72-73.
4. Паньків В.І. Субклінічний гіпотиреоз: стан проблеми та підходи до лікування / В.І. Паньків, В.М. Гаврилюк // Здоров'я України. – 2015. – С. 8.
5. Петунина Н.А. Гипотиреоз / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина // Рус. мед. журн. – 2013. – № 12. – С. 664-666. url: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz_1.
6. Подзолков А.В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клинич. и эксперим. тиреологика. – 2010. – Т.6, № 3. – С. 54-59.
7. Рымар О.Д., Диагностическая ценность определения липидов крови при высоко нормальных и субклинических уровнях тиреотропного гормона для профилактики и лечения нарушений липидного обмена / О.Д. Рымар С.В. Мустафина, Г.И. Симонова // Клинич. и эксперим. тиреологика. – 2010. – № 10. – С. 34. http://vidar.ru/Article.asp?fid=KET_2010_4_34.
8. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреодной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых / В.В. Фадеев // Клинич. и эксперим. тиреологика. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 1-8. <http://thyroid.rusmedserv.com/files/File/klinrek2012-1.pdf>.
9. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза / В.В. Фадеев // Мед. совет. – 2013. – № 4. – С. 7. <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-printsiipy-diagnostiki-i-lecheniya-gipotireoza-1>.
10. Analytical goals for thyroid function tests when monitoring patients with untreated subclinical hypothyroidism / J. Karmisholt, S. Andersen, P. Laurberg, J. Scand // Clin. Lab. Invest. – 2010. – Vol. 70, N 4. – P. 264-268. doi: 10.3109/00365511003782778.
11. Andersen M.N. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease / M.N. Andersen, A.S. Olsen, J.C. Madsen, S.L. Kristensen // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, N 11. – P. 170-177. doi: 10.1210/jc.2016-2226.
12. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure – a meta-analysis of observational studies / Y. Ye [et al.] // Endocrin. Pract. – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 150-158. doi: 10.4158/EP13237.OR.
13. Baumgartner C. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014 / C. Baumgartner, M.R. Blum, N. Rodondi // Swis. Med. Wkly. – 2014. – Vol. 23. – P. 144.
14. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction / B. Biondi // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 167, N 5. – P. 609-618. PMID: 22956554. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
15. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 26, N 4. – P. 431-446. PMID: 22863386. doi: 10.1016/j.beem.2011.12.004.
16. Chen X., 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 / X. Chen // J. Cardiol. – 2013. – Vol. 61, N 1. – P. 8-15. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.08.017.
17. Danzi S. Thyroid disease and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // Endocrinol. Metab. Clin. N.Am. – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 517-528. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005.
18. Duntas L.H. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism / L. H. Duntas, G. Brenta // Med. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 96, N 2. – P. 269-281. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.012.
19. Dyslipidaemic changes in women with subclinical hypothyroidism / N. Karthick [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2013. – Vol.7, N 10. – P. 122-125. doi: 10.7860/JCDR/2013/5777.3448.
20. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism / M. Masaki [et al.] // Circ. J. – 2014. – Vol.78, N 6. – P. 494-500. PMID: 24694766.
21. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review / Vignera S. [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2012. – Vol.35, N 1. – P. 96-103. doi: 10.3275/8190. Epub 2011 Dec 16.
22. Gay J. Canaris Thyroid disease awareness is associated with high rates of identifying subjects with previously undiagnosed thyroid dysfunction / Gay J. Canaris, Thomas G. Tape, Robert S. Wigton // BioMed Central Public Health. – 2013. – N 13. – P. 351. doi: 10.1186/1471-2458-13-351.
23. Granata R. Cardiovascular Disease and Thyroid Function: Cardiovascular Issues in Endocrinology / R. Granata, J. Isgaard // Front. Horm. Res. Basel. Karger. – 2014. – Vol. 43. – P. 45-56.
24. Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy / I. Kowalska [et. al.] // Endocrine. – 2011. – Vol.40, N 1. – P. 95-101. doi: 10.1007/s12020-011-9446-5. Epub 2011 Mar 18.
25. Kaliaperumal R. Relationship between lipoproteins and Thyroid Hormones in Hypothyroid Patients / R. Kaliaperumal, E. William, T. Selvam // J. Clin. Diagn. Res. – 2014. – Vol. 8, N 2. – P. 37-39. doi: 10.7860/JCDR/2014/7817.4001.
26. Kim Y. A. Prevalence and Risk Factors of Subclinical Thyroid Disease / Y.A. Kim, Y.J. Park //

Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 29, N 1. – P. 20-29. doi: 10.3803/EnM.2014.29.1.20.

27. Leonidas H. Duntas The Effect of Thyroid Disorders on Lipid Levels and Metabolism / Leonidas H. Duntas, Gabriela Brenta // Med. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 962, N 2. – P. 269-281. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.012. Epub 2012 Feb 14.

28. Pearce 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / Simon H.S. Pearce, Georg Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani [et al.] // Eur. Thyroid J. – 2013. – N 2. — P. 215-228. doi: 10.1007/s12020-013-9928-8. Epub 2013 Mar 23.

29. Raised serum TSH in morbid-obese and non-obese patients: effect on the circulating lipid profile / M. Rotondi [et al.] // Endocrine. – 2014. – Vol. 45, N 1. –

P. 92–97. doi: 10.1007/s12020-013-9928-8. Epub 2013 Mar 23.

30. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism / A. Hernández-Mijares [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2013. – Vol. 78, N 5. – P. 77-82. doi: 10.1111/cen.12064.

31. Relationship between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in the middle-aged and elderly population / W.X. Jian [et al.] // Singapore. Med. J. – 2013. – Vol. 54, N 7. – P. 401-405. PMID: 23900471.

32. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis / M.R. Blum, D.C. Bauer, T.H. Collet, H.A. Fink [et al.] // JAMA. – 2015. – Vol. 313, N 20. – P. 55–65. doi: 10.1001/jama.2015.5161.

REFERENCES

1. Vernygorodsky VS, Fetisova NM, Vernigorodskaya MV. [Proinflammatory cytokines and their role in the development of cardiovascular complications in patients with hypothyroidism]. Rus. Med-biol. Known. them. Acad. IP Pavlova. 2013;2:93-96. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.17816/PAVLOVJ2013293-96>.

2. Nekrasova TA. [Features of hemodynamics in patients with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism in different age groups]. Probl. of Endocrinology. 2011;3:21-24. Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-gemodinamiki-u-bolnyh-s-autoimmunnym-tireoiditom-i-subklinicheskimgipotireozom-v-raznyh-voznrastnyh-gruppah>. Russian.

3. Pan'kiv VI. [Iodine deficiency and subclinical thyroid disturbance]. Pain. Joints. Spine. 2016;2:72-73. Ukrainian.

4. Pankiv VI, Gavrilyuk VM. [Subclinical hypothyroidism: state of the problem and treatment approaches]. Health of Ukraine; 2015. Ukrainian.

5. Petunina NA, Trukhina LV. [Hypothyroidism]. Rus. med. Journal. 2013;12:664-6. Available from: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz_1. Russian.

6. Podzolkov AV, Fadeev VV. [Estimation of dynamics of lipid spectrum parameters and early predictors of endothelial dysfunction in primary hypothyroidism as a function of TSH level within the reference range]. Clinic. and experiment. Thyroidology. 2010;3:54-59. Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-dinamiki-pokazateley-lipidnogo-spektra-i-rannih-prediktorov-endotelialnoy-disfunktsii-pri-pervichnom-gipotireoze-v-zavisimosti> (дата обращения: 15.10.2017). Russian.

7. Rymar OD, Mustafina SV, Simonova GI. [Diagnostic value of the determination of blood lipids at high-normal and subclinical levels of thyroid-stimulating hormone for prevention and treatment of lipid metabolism disturbances]. Clinical. And experiment. Thyroidology. 2010;10:34. Available from: http://vidar.ru/Article.asp?fid=KET_2010_4_34. Russian.

8. Fadeev VV. [Based on the clinical recommendations of the American Association of Clinical En-

docrinologists and the American Thyroid Association for the Diagnosis and Treatment of Adult Hypothyroidism]. Clinic. and the experiment. Thyroidology. 2012;8(3):1–8. Available from: <http://thyronet.rusmedserv.com/files/File/klinrek2012-1.pdf>. Russian.

9. Fadeev VV. [Modern principles of diagnosis and treatment of hypothyroidism]. Med. Council. 2013;4:7. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-printsiipy-diagnostiki-i-lecheniya-gipotireoza-1>. Russian.

10. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P, Scand J. Analytical goals for thyroid function tests when monitoring patients with untreated subclinical hypothyroidism Clin Lab Invest. 2010;72(6):4-8. doi: 10.3109/00365511003782778.

11. Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC, Kristensen SL, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Selmer CJ. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):170-7. doi: 10.1210/jc.2016-2226.

12. Ye Y, et al. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure – a meta-analysis of observational studies. Endocr. Pract. 2014;20(2):150-8. doi: 10.4158/EP13237.OR.

13. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. Swiss Med Wkly. 2014;23:144.

14. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. Eur. J. Endocrinol. 2012;167(5):609-18. PMID: 22956554, doi: 10.1530/EJE-12-0627.

15. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2012;26(4):431-46. PMID: 22863386, doi: 10.1016/j.beem.2011. 12.004.

16. Chen X. 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.

17. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2014;43(2):517-28. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005.
18. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism *Med. Clin. North. Am.* 2012; 96(2):269–281. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.012.
19. Karthick N. Dyslipidaemic changes in women with subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013;7(10):22-25. doi: 10.7860/JCDR/2013/5777.3448.
20. Masaki M. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ. J.* 2014;78(6):149-150. PMID: 24694766.
21. Vignera S, et. al. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review. *J. Endocrinol. Invest.* 2012;35(1):96-103. doi: 10.3275/8190. Epub 2011 Dec 16.
22. Canaris GJ, Tape TG, Wigton RS. Thyroid disease awareness is associated with high rates of identifying subjects with previously undiagnosed thyroid dysfunction. *BioMed Central Public Health.* 2013;13:351. doi: 10.1186/1471-2458-13-351
23. Granata R, Isgaard J. (eds) «Cardiovascular Disease and Thyroid Function»: Cardiovascular Issues in Endocrinology. *Front Horm Res.* Basel, Karger. 2014;43:45–56.
24. Kowalska I. Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM–1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy. *Endocrine.* 2011;40(1):95-101. doi: 10.1007/s12020-011-9446-5. Epub 2011 Mar 18.
25. Kaliaperumal R, William E, Selvam T. Relationship between lipoproteine and Thyroid Hormones in Hypothyroid Patients. *Clin. Diagn. Res.* 2014;8(2):37-39. doi: 10.7860/JCDR/2014/7817.4001.
26. Kim YA, Park YJ. Prevalence and Risk Factors of Subclinical Thyroid Disease. *Endocrinol. Metab. Seoul.* 2014;29(1):20-29. doi: 10.3803/EnM.2014.29.1.20.
27. Leonidas H. Duntas, Gabriela Brenta. The Effect of Thyroid Disorders on Lipid Levels and Metabolism. *Medical Clinics of North America.* 2012;96(2):269-81. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.012. Epub 2012 Feb 14.
28. Simon HS., Pearce, Georg Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani, Robin P. Peeters, Salman Razvi, Jean-Louis Wemeau. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism *European Thyroid Journal.* 2013;2:215-228. doi: 10.1007/s12020-013-9928-8. Epub 2013 Mar 23.
29. Rotondi M, et al. Raised serum TSH in morbid–obese and non–obese patients: effect on the circulating lipid profile. *Endocrine.* 2014;45(1):92-97. doi: 10.1007/s12020-013-9928-8. Epub 2013 Mar 23.
30. Hernández-Mijares A. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 2013;78(5):777-82. doi: 10.1111/cen.12064.
31. Jian WX. Relationship between thyroid–stimulating hormone and blood pressure in the middle–aged and elderly population. *Singapore Med. J.* 2013;54(7):401-405. PMID: 23900471.
32. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Capola AR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(20):55-65. doi: 10.1001/jama.2015.5161.

Стаття надійшла до редакції
09.09.2017

