

# Выявляемость субклинического гипотиреоза и уровни тиреотропного гормона, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных многопрофильного госпиталя Северо-Западного региона

Анна Ральфовна Волкова\*, Ольга Дмитриевна Дыгун, Ольга Николаевна Жданова, Борис Георгиевич Лукичев, Людмила Анатольевна Белякова, Екатерина Михайловна Середа

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), особенно у пожилых пациентов, выявляется довольно часто. Не всегда повышение уровня ТТГ свидетельствует о формировании стойкого гипотиреоза и может быть обусловлено сопутствующей соматической патологией. Определение пороговых значений ТТГ, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), представляет важную клиническую задачу.

**Цель.** Изучить выявляемость субклинического гипотиреоза, диапазон значений тиреотропного гормона, ассоциированный с ССЗ у больных, обратившихся за помощью в многопрофильный госпиталь Северо-Западного региона.

**Материал и методы.** Включено 1340 больных различного пола и возраста с нормальным значением ТТГ (0,4-2,5 мМЕ/л) и субклиническим гипотиреозом. Субклиническим гипотиреозом считали повышение уровня ТТГ >4,0 мМЕ/л при условии нормального уровня свободного тироксина (Т4). По электронным историям болезней у всех больных изучался анамнез ССЗ (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей) и сердечно-сосудистых событий (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака).

**Результаты.** Частота субклинического гипотиреоза составляла 10,2%, манифестного гипотиреоза – 2,4%. У больных субклиническим гипотиреозом ССЗ выявляли значимо чаще, чем у больных в состоянии эутиреоза ( $p < 0,05$ ). Субклинический гипотиреоз увеличивал вероятность ССЗ в средней возрастной группе (отношение шансов [ОШ] 1,62; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,39-1,89), у пожилых больных (ОШ 3,84; 95%ДИ 2,95-4,99), в группе больных 75 лет и старше (ОШ 2,53; 95%ДИ 1,84-3,50). С помощью методики дискриминантного анализа построена математическая модель, которая позволяет предсказать формирование ССЗ по уровню ТТГ (точность 66,7%, чувствительность 22,3%, специфичность 96,8%). Расчетное пороговое значение ТТГ составило 6,68 мМЕ/л. У пациентов с уровнем ТТГ <6,68 мМЕ/л высокая вероятность того, что они здоровы (96,8%), и данное повышение уровня ТТГ (<6,68 мМЕ/л), вероятно, не ассоциировано с ССЗ.

**Заключение.** По результатам исследования установлена ассоциация субклинического гипотиреоза с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и ССЗ в целом. Уровень ТТГ <6,68 мМЕ/л, вероятно, не ассоциирован с ССЗ и не требует активного лечения.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, тиреотропный гормон, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

**Для цитирования:** Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Жданова О.Н., Лукичев Б.Г., Белякова Л.А., Середа Е.М. Выявляемость субклинического гипотиреоза и уровни тиреотропного гормона, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных многопрофильного госпиталя Северо-Западного региона. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):174-179. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-174-179

## Detectability of Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Stimulating Hormone Levels Associated with Cardiovascular Diseases in Patients of North-West Region Hospital

Anna R. Volkova\*, Olga D. Dygun, Olga N. Zhdanova, Boris G. Lukichev, Lyudmila A. Belyakova, Ekaterina M. Sereda  
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo ul. 6-8, Saint Petersburg, 197022 Russia

Increased thyroid stimulating hormone (TSH) levels are detected quite often especially in older patients. Increased TSH level doesn't usually indicate the formation of persistent hypothyroidism and may be due to concomitant somatic disorders. Determining the threshold values of TSH associated with cardiovascular diseases (CVD) is an important clinical task.

**Aim.** To study the detectability of subclinical hypothyroidism, the range of thyroid-stimulating hormone values associated with CVD in patients who seek medical care at the multidisciplinary hospital of the North-West region.

**Material and methods.** 1340 patients of different sex and age with normal TSH value (0.4-2.5 mIU/l) and subclinical hypothyroidism were included into the study. Subclinical hypothyroidism was considered an increase in TSH level >4.0 mIU/L, provided that the level of free T4 is normal. According to electronic case histories in all patients, CVD (hypertension, coronary heart disease, heart failure, arterial atherosclerosis of the lower extremities) and a history of cardiovascular events (unstable angina, acute myocardial infarction, stroke and transient ischemic attack) were analyzed. For data processing the program Statistica, version 12 was used.

**Results.** The detectability of subclinical hypothyroidism was 10.2%, manifest hypothyroidism – 2.4%. In patients with subclinical hypothyroidism, CVD were detected significantly more often than in patients with euthyroidism ( $p < 0.05$ ). Subclinical hypothyroidism increased the likelihood of CVD in the middle age group (odds ratio [OR] 1.62; 95% confidence interval [95%CI] 1.39-1.89), in elderly patients (OR 3.84; 95%CI 2.95-4.99), and in patients 75 years and older (OR 2.53; 95%CI 1.84-3.50). Using the discriminant analysis, a mathematical model was built which allows predicting the development of CVD according to the TSH level of (accuracy – 66.7%, sensitivity – 22.3%, specificity – 96.8%). The estimated threshold TSH was 6.68 mIU/L. Patients with TSH levels <6.68 mIU/L have a high probability that they are healthy (96.8%), and elevated TSH levels (<6.68 mIU/L) are probably not associated with CVD.

**Conclusion.** An association of subclinical hypothyroidism with coronary heart disease, hypertension and CVD in general has been established. A TSH level of less than 6.68 mIU/L is probably not associated with CVD and does not require active treatment.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, cardiovascular diseases, coronary heart disease.

**For citation:** Volkova A.R., Dygyn O.D., Zhdanova O.N., Lukichev B.G., Belyakova L.A., Sereda E.M. Detectability of Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Stimulating Hormone Levels Associated with Cardiovascular Diseases in Patients of North-West Region Hospital. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):174-179. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-174-179

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): volkovaa@mail.ru

Received / Поступила: 10.12.2018

Accepted / Принята в печать: 19.03.2019

Распространенность нарушений функции щитовидной железы в популяции зависит от пола, возраста, расы и региона проживания, и варьирует от 4 до 10% [1,2]. По данным исследования NHANES III в США распространенность субклинического гипотиреоза составляет 15,1% у лиц старшей возрастной группы [3]. В Великобритании (исследование Wickham survey) субклинический гипотиреоз был выявлен у 8% женщин в общей группе обследованных лиц, и у 10% женщин старше 55 лет [4]. В Healthy Aging Study выявляемость субклинического гипотиреоза была 12,4% [5]. Частота встречаемости субклинического гипотиреоза (СГ) увеличивается с возрастом и превалирует у лиц женского пола [6]. Так, в исследовании распространенности СГ у больных многопрофильного стационара г. Санкт-Петербург было показано, что СГ выявляется в 10,1% случаев. В группе пожилых больных частота СГ у женщин была в 2 раза выше, чем у мужчин [1].

Последние десятилетия активно изучается вклад субклинического гипотиреоза в формирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистый риск связывают с развитием атерогенной дислипидемии, гипергомоцистеинемии, периферической инсулинорезистентности, туловищного ожирения, гемодинамических сдвигов, снижением синтеза оксида азота [7]. Впервые сосудистый риск у больных гипотиреозом был отмечен в Роттердамском исследовании, в котором было обследовано 11149 женщин старше 60 лет. У 10,8% обследованных женщин был выявлен СГ. Наличие СГ было ассоциировано с инфарктом миокарда в анамнезе и атеросклерозом аорты [8]. По данным метаанализа 55 когортных исследований с включением 1898314 больных было установлено, что СГ (повышенное значение тиреотропного гормона [ТТГ] при нормальном уровне свободного тироксина) повышает риск развития ишемической болезни сердца и смертности по сравнению с пациентами с эутиреоидным статусом [9]. Результаты обследования большой когорты больных ишемической болезнью сердца (ИБС, n=870), поступивших в многопрофильный стационар Санкт-Петербурга для коронарографического исследования, показали, что СГ ассоциирован с многососудистым поражением коронарных артерий и является независимым

дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска [10].

Однако в ряде исследований (The ELSA-Brasil study и The SardinIA study) не было выявлено какой-либо ассоциации между субклиническим гипотиреозом и атеросклеротическими поражениями коронарных артерий и ИБС [11, 12].

Хорошо известно, что клинические симптомы гипотиреоза неспецифичны, и «шкала клинической симптоматики не должна использоваться при обследовании пациентов» [13]. Поэтому активно осуждается необходимость скринингового определения тиреотропного гормона (ТТГ) для выявления гипотиреоза, но вопросы скринингового определения ТТГ недостаточно проработаны [13]. Согласно мнению большинства экспертов, общепопуляционный скрининг ТТГ дорог и неэффективен [14]. Определение уровня ТТГ показано всем больным сосудистого риска, пациентам с дислипидемиями, любыми репродуктивными нарушениями, сахарным диабетом. Однако большинство специалистов считают необходимым скрининговое определение уровня ТТГ всем больным, обратившимся за помощью. В настоящее время признан целесообразным анализ баз данных крупных госпиталей, лабораторий или страховых компаний для оценки распространенности дисфункции щитовидной железы [15].

Понятие нормального значения уровня ТТГ достаточно условно. Так, по данным национальной лаборатории биохимии США, 95% населения имеют значение ТТГ 0,4-2,5 мМЕ/л [14], поэтому идеально нормальным считается уровень ТТГ 0,4-2,5 мМЕ/л, что является нормой для беременных женщин. Для общей популяции по результатам совещания Европейской тиреоидной ассоциации (2004 г.) за нормальное значение уровня ТТГ принят диапазон 0,4-4,0 мМЕ/л [14].

В настоящее время имеются данные о том, что небольшое увеличение уровня ТТГ до 5-6 мМЕ/л у лиц пожилого и старческого возраста в большинстве случаев обратимо (40-50% больных пожилого возраста имели восстановление уровня ТТГ до нормальных значений при повторном измерении), и не связано с увеличением сердечно-сосудистого риска [16]. Более значимое повышение уровня ТТГ (>7,0 мМЕ/л в со-

четании с увеличением антитиреоидных антител), как правило, является стойким, и ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Так, в крупном метаанализе 18 проспективных исследований ( $n=73000$ ) было показано, что риск сердечно-сосудистых событий значимо увеличивается при уровне ТТГ  $>7,0$  мМЕ/л и менее  $0,4$  мМЕ/л. Больные с низким значением ТТГ, как правило, имеют нарушения ритма (фибрилляция предсердий), и также чаще погибают от тромбоэмболических осложнений [17]. Поэтому изучение распространенности СГ и определение вклада СГ в формирование сосудистого риска представляется актуальным. Уточнение диапазонов значений ТТГ, ассоциированных с ССЗ у лиц различного пола и возраста, обратившихся за медицинской помощью в многопрофильный стационар, представляется важным для оптимизации последующей лечебной тактики.

В связи с этим целью настоящего исследования – определить выявляемость субклинического гипотиреоза, диапазон значений тиреотропного гормона, ассоциированный с ССЗ у больных, обратившихся за помощью в многопрофильный госпиталь Северо-Западного региона.

## Материал и методы

Проведено скрининговое определение уровня ТТГ у 7300 больных, обратившихся за медицинской помощью в клиники СПбГМУ в период с 08.02.2017 по 06.12.2017. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом. В исследование были включены все больные, которые были госпитализированы в клиники, проходили лечение в клиниках в рамках дневного стационара, обследовались/проходили лечение в поликлинике с клинико-диагностическим центром. Критерием включения на данном этапе исследования было наличие выполненного анализа на уровень ТТГ. При изменении уровня ТТГ от общепринятой нормы ( $0,4-4,0$  мМЕ/л) для уточнения степени нарушения функции щитовидной железы учитывались результаты анализов на свободные тироксин (Т4) и/или трийодтиронин (Т3). У 741 (10,2%) больных выявлен субклинический гипотиреоз, у 175 (2,4%) – выявлен манифестный гипотиреоз. СГ считали повышение уровня ТТГ более или равное  $4,0$  мМЕ/л при условии нормального уровня свободного Т4. В дальнейшем из базы данных в 7300 пациентов были отобраны 670 больных с субклиническим гипотиреозом, затем из этой же базы данных были отобраны еще 670 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с «идеально» нормальным значением ТТГ ( $0,4-2,5$  мМЕ/л) [18]. Далее было предпринято ретроспективное исследование по изучению ССЗ у отобранных нами пациентов (на основании анализа элек-

тронных историй болезни). Отбирались только записи о пациентах, которые содержали полные данные о заболеваниях и результатах анализов. Таким образом, в исследование включено 1340 больных различного пола и возраста с нормальным значением ТТГ ( $0,4-2,5$  мМЕ/л) и субклиническим гипотиреозом.

Критерии исключения: онкологические заболевания; терминальная стадия хронической болезни почек, проведение диализа, аутоиммунные ревматические заболевания, истории болезни с пропущенными данными.

По электронным историям болезней у всех больных изучался анамнез ССЗ (артериальная гипертензия [АГ], ИБС, хроническая сердечная недостаточность [ХСН], облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей) и сердечно-сосудистых событий (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда [ИМ], инсульт и транзиторная ишемическая атака). В разделе ССЗ учитывались все пациенты, которые в анамнезе имели указания на ИМ, нестабильную стенокардию, инсульты, транзиторные ишемические атаки, реваскуляризацию миокарда, коронароангиографию, анамнез АГ, ИБС, ХСН, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

Все пациенты были разделены на возрастные группы в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: 1 группа – 18-44 лет; 2 группа – 45-59 лет; 3 группа – 60-74 лет; 4 группа – 75-89 лет, 5 группа – 90 лет и старше. По уровню ТТГ больные были разделены на 3 группы: I группа –  $0,4-2,5$  мМЕ/л (нормальные значения ТТГ), II группа –  $4,0-6,9$  мМЕ/л, III группа –  $7,0-15,0$  мМЕ/л.

Для анализа данных использовалась программа Statistica 12 (Statsoft Inc., США). Для оценки значимости различий использовались методы параметрической и непараметрической статистики (ANOVA, критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, однофакторный непараметрический анализ). Критерием статистически значимых различий считалась величина  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи функционального состояния щитовидной железы с ССЗ использовали модель логистической регрессии. Для определения пороговых значений ТТГ, ассоциированных с ССЗ, была использована методика дискриминантного анализа.

## Результаты

По исходным характеристикам группы обследованных больных были сопоставимы. Так, в группе пациентов с нормальным значением ТТГ средний возраст больных составил  $59,36 \pm 15,98$  лет, а в группе больных с повышенным уровнем ТТГ –  $59,31 \pm 16,02$  лет ( $p=0,96$ ). В каждую группу были включены 523 женщин (78,06%) и 147 мужчин (21,94%). В представ-

ленном исследовании женщин было значимо больше в каждой группе обследованных больных, так как повышение уровня ТТГ чаще выявляют у женщин старших возрастных групп. Медиана уровня ТТГ в группе эутиреоидных больных составила 1,37 [1,01; 1,82] мМЕ/л, а группе больных СГ – 5,34 [4,50; 7,10] (p<0,001).

По результатам обследования было показано, что у больных СГ как с умеренно повышенным уровнем ТТГ (группа II), так с более высокими значениями ТТГ (группа III) ССЗ (в частности, АГ, ИБС) выявляли значимо чаще, чем у больных в состоянии эутиреоза (группа I; p<0,001). Значимых взаимосвязей между уровнем ТТГ и острыми коронарными событиями (ИМ и нестабильная стенокардия) выявлено не было. Возможно, это отчасти объясняется тем, что в условиях стресса происходит некоторое подавление уровня ТТГ за счет высокой секреции кортизола и адренокортикотропного гормона. Результаты представлены в табл.1.

В дальнейшем все пациенты были разделены по возрасту в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. С помощью модели логистической регрессии оценивали связь ССЗ и таких факторов, как пол, возраст, уровень ТТГ, индекс массы тела. В возрастной группе 18-44 лет не удалось получить адекватной модели логистической регрессии и выявить какие-либо закономерности.

В возрастной группе 45-59 лет (n=238) была получена адекватная модель логистической регрессии только для ССЗ в целом (p<0,000). Чувствительность модели составила 53%, точность – 80%, специфичность – 93%. Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с ССЗ: отношение шансов (ОШ) 1,62, 95% доверительный интервал (95%ДИ) 1,39-1,89. Женский

пол был ассоциирован с ССЗ: ОШ 2,31 (95%ДИ 1,15-4,70). В отношении АГ, ИБС по отдельности адекватной модели получено не было.

В возрастной группе 60-74 лет (n=422) ССЗ были ассоциированы с повышением уровня ТТГ (p<0,000). Субклинический гипотиреоз был ассоциирован с ССЗ: ОШ 3,84 (95%ДИ 2,95-4,99). Женский пол был ассоциирован с ССЗ: ОШ 3,51 (95%ДИ 1,73-7,14; p=0,000). Чувствительность модели – 78%, специфичность – 95%, точность – 87% (p=0,0001). Также была получена адекватная модель логистической регрессии в отношении ИБС (p=0,000). Была выявлена связь между повышением уровня ТТГ и ИБС: ОШ 1,06 (95%ДИ 1,01-1,12; p=0,042). Также женский пол был ассоциирован с ИБС в обследованной группе больных: ОШ 2,98 (95%ДИ 1,77-5,03; p=0,000). Чувствительность модели составил 42,8%, специфичность – 78%, точность – 59%.

Так как пациентов старше 90 лет было немного, это позволило объединить всех пациентов в группу 75 лет и старше. В данной группе больных была получена адекватная модель логистической регрессии в отношении ССЗ в целом: чувствительность – 75%, специфичность – 65%, точность – 71,5% (p=0,000). Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с ССЗ: ОШ 2,53 (95%ДИ 1,84-3,50; p=0,000). Женский пол также был ассоциирован с ССЗ в данной возрастной группе: ОШ 2,82 (95% ДИ1,17-6,79; p=0,021).

В дальнейшем с помощью методики дискриминантного анализа представлялось важным предсказать наличие ССЗ у обследованных больных по уровню ТТГ. Было показано, что СГ был ассоциирован с наличием ССЗ (p<0,0001). В модель были включены все обследованные больные различного пола и возраста с разными значениями ТТГ (n=1340). В результате была

**Table 1. The frequency of cardiovascular diseases in patients with normal and elevated levels of thyroid stimulating hormone**

**Таблица 1. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у больных с нормальными и повышенными значениями тиреотропного гормона**

Частота ССЗ	Группа 1 (0,4-2,5 мМЕ/л)	Группа 2 (4,0-6,9 мМЕ/л)	Группа 3 (7,0-15,0 мМЕ/л)
ССЗ в целом, n (%)	445 (68) n=654	228 (87,7) *** n=260	63 (82,9) *** n=76
АГ, n (%)	400 (61) n=654	208 (81,9) *** n=254	60 (80) *** n=75
ИБС, n (%)	263 (40,3) n=652	122 (53,9) ** n=226	29 (42,0) ** n=69
ИМ, n (%)	74 (11) n=654	38 (16) n=232	13 (18) n=70
Нестабильная стенокардия, n (%)	22 (3,4) n=654	11 (4,9) n=227	2 (2,9) n=70

\*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 по сравнению с группой 1  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда



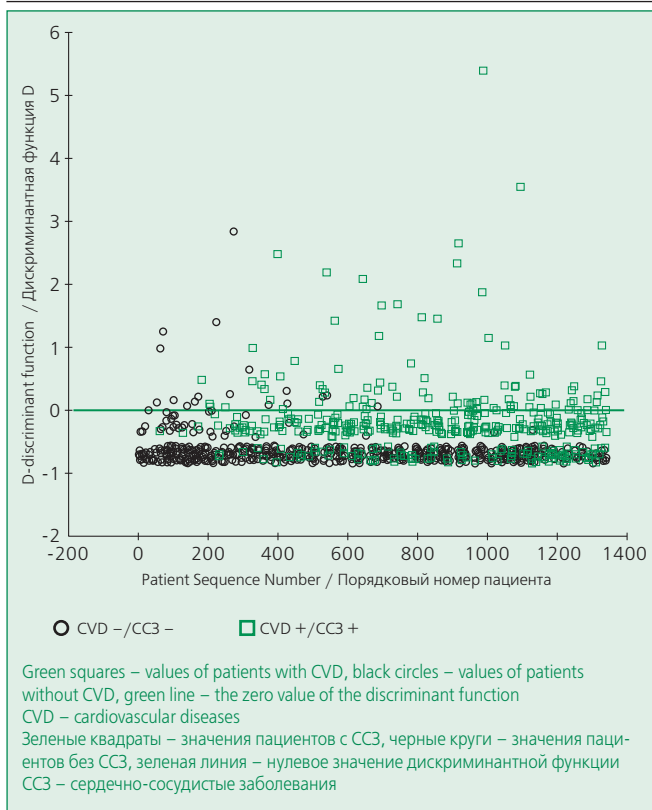


Figure 1. Categorized distribution diagram of the values of the discriminant function of each patient

Рисунок 1. Категоризированная диаграмма распределения значений дискриминантной функции каждого пациента

построена дискриминантная функция D, которая позволила классифицировать больных (рис. 1).

Уравнение дискриминантной функции:

$$D = 0,134 \times \text{уровень ТТГ} - 0,895$$

$$\text{Уровень ТТГ} > \frac{0,895}{0,134}$$

Полученная модель обладает точностью 66,7%, низкой чувствительностью – 22,3%, но высокой специфичностью – 96,8%. В соответствии с этой моделью пороговое значение уровня ТТГ составило 6,68 мМЕ/л. Таким образом, у пациентов с уровнем ТТГ < 6,68 мМЕ/л высока вероятность того, что они здоровы (96,8%), однако у больных с уровнем ТТГ > 6,68 мМЕ/л вероятность того, что они больны, низкая (22,3%). Возможно, это связано с тем, что формирование ССЗ опосредуются множеством других факторов сердечно-сосудистого риска, таких как возраст, курение, наследственность, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность [14].

## Обсуждение

В работе представлены результаты обследования большой когорты больных с СГ (n=670). В качестве группы сравнения представлены данные больных сопоставимого пола и возраста с нормальным значением ТТГ. Выявление СГ представляет непростую задачу, так как клинические симптомы гипотиреоза, как правило, неспецифичны [12]. Поэтому в соответствии с существующими рекомендациями показано скрининговое определение уровня ТТГ различным категориям пациентов, особенно, больным с сердечно-сосудистыми рисками. В настоящее время в вопросах диагностики и лечения СГ имеется некоторое противоречие: с одной стороны, имеются неопровержимые доказательства вклада СГ в сердечно-сосудистый риск, в то же время не доказана эффективность терапии левотироксином СГ у больных сосудистого риска. Лечебная тактика у больных с СГ и ССЗ до сих пор однозначно не определена [12]. Эффективность терапии левотироксином изучена недостаточно, данные крайне противоречивые, и, как правило, опираются на суррогатные точки (концентрации липидов, гомоцистеина, показатели антиоксидантной защиты). Длительных проспективных наблюдений по изучению влияния левотироксина на сердечно-сосудистые исходы представлено мало. Имеются данные о том, что лечение левотироксином СГ с учетом конечных точек было эффективно при уровне ТТГ > 7,0 мМЕ/л [15].

В представленном исследовании установлено, что СГ был ассоциирован с ИБС, АГ и ССЗ в целом. Была предпринята попытка уточнения диапазонов значений ТТГ, ассоциированных с ССЗ. Вероятно, повышение уровня ТТГ до 6,68 мМЕ/л не сопряжено с сердечно-сосудистым риском и не требует активного лечения. Однако необходимы дополнительные исследования по уточнению лечебной тактики у больных с СГ.

## Заключение

Выявление гипотиреоза у больных, обратившихся за медицинской помощью в многопрофильный стационар Северо-Западного региона: СГ – 10,2%, манифестный гипотиреоз – 2,4%. Повышение уровня ТТГ ассоциировано с ССЗ. У больных с субклиническим гипотиреозом значимо чаще выявляли ИБС, АГ и ССЗ в целом. Значение ТТГ менее 6,68 мМЕ/л, вероятно, не ассоциировано с ССЗ.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Volkova A.R., Dygun O.D., Katysheva N.S. et al. Methodological aspects of interpretation of thyroid-stimulating hormone reference intervals in the Northwest region megalopolis hospital. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018;63(9):538-42. (In Russ.) [Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Катышева Н.С. и др. Методические аспекты интерпретации референтных интервалов тиреотропного гормона гипофиза в многопрофильном стационаре мегаполиса Северо-Западного региона. *Клиническая Лабораторная Диагностика*. 2018;63(9):538-42]. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-9-538-542.
2. Podzolkov A.V., Fadeyev V.V. Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, High-normal TSH-level. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2009;5(2):4-16 (In Russ.) [Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ. *Клиническая и Экспериментальная Тиреодология*. 2009;5(2):4-16].
3. Surks M., Hollowell J. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(12):4575-82. doi:10.1210/jc.2007-1499.
4. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clinical Endocrinology*. 1977;7(6):481-93. doi:10.1111/j.1365-2265.1977.
5. Rodondi N., Newman A., Vittinghoff E. et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(21):2460-6. doi:10.1001/archinte.165.21.2460.
6. Canaris G., Manowitz N., Mayor G., Ridgway E. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(4):526-534. doi:10.1001/archinte.160.4.526.
7. Braverman L.E., Cooper D.S. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text Tenth Edition*. Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
8. Hak A., Pols H., Visser T., Drexhage H. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132(4):270-8. doi:10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
9. Ning Y., Cheng Y., Liu L. et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Medicine*. 2017;15(1):21. doi:10.1186/s12916-017-0777-9.
10. Volkova A.R., Dora S.V., Berkovich O.A. et al. Subclinical hypothyroidism - new cardiovascular risk factor. *Terapiya*. 2016;6:23-8. (In Russ.) [Волкова А.Р., Дора С.В., Беркович О.А. и др. Субклинический гипотиреоз – новый фактор сердечно-сосудистого риска. *Терапия*. 2016;6:23-8].
11. De Miranda E., Bittencourt M., Staniak H. et al. Thyrotropin and free thyroxine levels and coronary artery disease: cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(5):e7196. doi:10.1590/1414-431X20177196.
12. Delitala A., Filigheddu F., Orrù M. et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(12):1104-10. doi:10.1016/j.numecd.2015.09.001.
13. Garber J., Cobin R., Gharib H. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-35. doi:10.1089/thy.2012.0205.
14. Derwahl K.M., Duntas L.H., Butz S., eds. *Thyroid and Cardiovascular Risk: Merck European Thyroid Symposium*, Berlin, 10-13 June, 2004, 1st ed. Berlin: Thieme; 2005.
15. Wiersinga W.M. Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *European Thyroid Journal*. 2015;4(3):143-8. doi:10.1159/000438909.
16. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reproductive Health*. 2017;23(2):55-62. doi:10.1177/2053369117705058.
17. Floriani C., Gencer B., Collet T., Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2017;39(7):503-7. doi:10.1093/eurheartj/ehx050.
18. Fadeyev V.V. Challenges in replacement therapy of hypothyroidism: everyday practice and perspectives. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(3):17-29. (In Russ.) [Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы. *Клиническая и Экспериментальная Тиреодология*. 2012;8(3):17-29].

### About the Authors:

**Anna R. Volkova** – MD, PhD, Professor, Faculty Therapy Chair, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

**Olga D. Dygun** – MD, Associate Professor, Faculty Therapy Chair, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

**Olga N. Zhdanova** – MD, PhD, Associate Professor, Faculty Therapy Chair, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

**Boris G. Lukichev** – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutic of Internal Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

**Lyudmila A. Belyakova** – PhD (Engineering Sciences), Senior Researcher, Department of Pharmacoepidemiology and Biomedical Statistics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

**Ekaterina M. Sereda** – Resident, Faculty Therapy Chair, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

### Сведения об авторах:

**Волкова Анна Ральфовна** – д.м.н., профессор, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

**Дыгун Ольга Дмитриевна** – ассистент, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

**Жданова Ольга Николаевна** – к.м.н., доцент, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

**Лукичев Борис Георгиевич** – д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

**Белякова Людмила Анатольевна** – к.т.н., с.н.с., отдел фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

**Середа Екатерина Михайловна** – клинический ординатор, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова