

ГИПОТИРЕОЗ, СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ, ВЫСОКОНОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ТТГ

А.В. Подзолков, В.В. Фадеев

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

В обзоре обсуждаются проблемы диагностики и лечения субклинического гипотиреоза, а также референсного интервала для уровня ТТГ. Обсуждается вопрос о целесообразности изменения референсного интервала и целевого диапазона для уровня ТТГ на фоне заместительной терапии гипотиреоза.

Ключевые слова: гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, тиреотропный гормон.

Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, High-normal TSH-level

A.V. Podzolkov, V.V. Fadeyev

Moscow Medical Academy, Department of Endocrinology

The review of literature discusses the problems of diagnostics and therapy of subclinical hypothyroidism and reference ranges for thyroid stimulating hormone. Expediency of change of reference range for TSH and target TSH-level on L-thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism is also discussed.

Key words: hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, thyroid-stimulatein hormone.

Введение

Под гипотиреозом в большинстве случаев понимают **клинический синдром**, обусловленный дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Наряду с этим результаты исследований последних 20 лет, посвященные субклиническому гипотиреозу (СГ), а также каждодневная клиническая практика свидетельствуют о том, что в большинстве случаев гипотиреоз, в первую очередь субклинический, выступает не как клинический синдром, а как лабораторный феномен, выявленный у пациента при нецеленаправленном обследовании для исключения нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ). В 25–50% при СГ могут выявляться отдельные симптомы [17], но в силу неспецифичности об их связи с СГ можно го-

ворить только ретроспективно в случае их регресса на фоне заместительной терапии. Наряду с этим многочисленные работы [18, 47, 58] свидетельствуют в пользу того, что характерные для гипотиреоза изменения могут определяться уже на стадии СГ.

Гипотиреоз входит в число самых частых заболеваний эндокринной системы. По данным крупных популяционных исследований, в разных выборках его распространенность достигает 4–21% [12, 42, 72, 116]. Наиболее часто выявлялся именно СГ: в 74% случаев уровень ТТГ находится в пределах 5,1–10,0 мЕд/л, а в 24% превосходил 10 мЕд/л [12].

Наиболее дискуссионными вопросами в контексте обсуждаемой темы являются:

Подзолков Андрей Валерьевич - аспирант кафедры эндокринологии ММА им. И.М Сеченова. Фадеев Валентин Викторович - профессор кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова.

Адрес для корреспонденции: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, Эндокринологический Научный Центр, Фадееву В.В. walfad@mail.ru

1) целесообразность заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе;

2) сужение референсного интервала для уровня ТТГ;

3) целевой диапазон уровня ТТГ при проведении заместительной терапии гипотиреоза.

На самом деле все эти 3 вопроса имеют общую основу, суть которой состоит в отсутствии четких данных в отношении патологического значения погранично повышенного уровня ТТГ.

Тиреотропный гормон

Регуляция синтеза и секреции тиреоидных гормонов, с одной стороны, осуществляется эффектами ТТГ гипофиза, а с другой – ауторегуляторными процессами, происходящими в самой ЩЖ, которые зависят от потребления йода и синтеза тиреоидных гормонов. ТТГ является гликопротеидным гормоном, который состоит из двух ковалентно связанных субъединиц альфа и бета. Связывание ТТГ с рецептором на мембране тироцита приводит к активации аденилатциклазы и ряда других пострецепторных механизмов. В результате стимулируются различные функции тироцита, в частности захват йода и его активный транспорт через базальную мембрану, синтез тиреоглобулина и высвобождение тиреоидных гормонов в кровь [110].

На сегодняшний день определение уровня ТТГ рассматривается как наиболее чувствительный тест для оценки продукции гормонов ЩЖ и оценки качества компенсации первичного гипотиреоза. Лог-линейное взаимоотношение продукции ТТГ и св.Т4 на достаточно широком диапазоне концентраций позволяет выявлять даже минимальные изменения функции ЩЖ. В общей популяции распространенность различных концентраций ТТГ в крови характеризуется лог-нормальным распределением: у 70–80% людей уровень ТТГ находится в пределах 0,3 и 2 мЕд/л, при этом у 97% – менее 5,0 мЕд/л [3]. При исключении из общей выборки лиц, которые являются носителями антител к ЩЖ или у которых определяется зоб или есть ближайшие родственники с патологией ЩЖ, оказывается, что у 95% пациентов полученной выборки уровень ТТГ не превышает 2,5–3,0 мЕд/л [3, 42]

Факторы, воздействующие на уровень ТТГ

Различные вещества и лекарственные препараты могут остро или хронически влиять на продукцию ТТГ [6, 8, 57, 63]. Вопреки бытующим представлениям, влияние легкого и умеренного йодного дефицита в этом плане не так высоко. Тем не менее к изменению уровня ТТГ может привести значительный из-

быток или длительный недостаток йода [10]. К менее известным факторам, влияющим на уровень ТТГ, следует отнести отсутствие сна, острый стресс и большую физическую нагрузку [9]. Как отмечают в своем исследовании О.М. Vuxton, S.A. Frank и соавт. [11], непродолжительная, но интенсивная физическая активность может спровоцировать четырехкратное повышение уровня ТТГ. Наконец, ряд лекарственных средств, которые напрямую не влияют на ЩЖ, таких, как метоклопрамид, аналоги соматостатина, дофамин, глюкокортикоиды и сульпирид, могут влиять на продукцию ТТГ. В то же время повышение уровня тироксин-связывающего глобулина, индуцированное эстрогенами, приводит к весьма незначительному повышению уровня ТТГ спустя несколько дней [3].

Понятия “норма” и “референсный диапазон”

Установление таких понятий, как “нормальный” и “референсный”, является весьма непростой задачей для большинства лабораторных показателей в современной клинической медицине. Все чаще в литературе стали появляться характеристики “референсных показателей” и “референсных диапазонов”, пришедшие на смену понятию “норма”. С середины 80-х годов был создан экспертный совет IFCC, который занимался оценкой референсных показателей и референсных интервалов. Были опубликованы рекомендации, затрагивающие наиболее важные аспекты формирования концепции референсных диапазонов. Были приведены рекомендации по расчетам и анализу полученных данных [84, 85].

Дефиниция “нормального”, абсолютно здорового представителя группы, в которой отсутствуют какие-либо заболевания, является достаточно упрощенной, требующей соответствующей корректировки для каждой конкретной ситуации [5]. Следует отметить, что создание нормативных показателей – процесс весьма трудоемкий и длительный. Первым этапом формирования референсного интервала служит выявление группы людей, для которых этот диапазон будет использоваться, например, для здоровых женщин в возрасте 20–30 лет. По возможности стараются учитывать максимальное количество факторов, влияющих на исследуемый показатель, будь то пол, возраст, вес, расовая принадлежность и т. п. [25]. Затем у достаточно большого числа людей из этой группы определяют исследуемый показатель. Для полученных данных рассчитывают среднее и диапазон нормальных значений (равный ± 2 стандартных отклонения от среднего) [41]. Термин “референсный диапазон” представляется более правильным, чем термин “диапазон нормальных значений”, пос-

кольку подчеркивает относительность этих данных и возможность их применения только к определенной группе людей. Использование референсных диапазонов вместо нечетко определенных “норм” позволяет описать условия применения данных сравнительных показателей наиболее точно [20]. При оценке результатов обследования различных групп людей становится очевидно, что «нормальные» значения показателя для одной группы не всегда оказываются нормальными для другой. Например, при беременности многие биохимические показатели организма женщины изменяются [86], поэтому для беременных женщин определены специальные референсные диапазоны значений этих показателей. Таких примеров можно привести множество, что говорит в пользу введения термина “референсный диапазон” взамен недостаточно информативного и устаревшего — “нормальное значение”.

Еще один термин, который необходимо дифференцировать, — это “дискриминационный” показатель. Его ввели для того, чтобы определить “точки разделения” (*cut-of-point*) для принятия клинического решения о разграничении нормы и патологии. Использование такого показателя дает видимые преимущества, поскольку он зависит не только от чувствительности и специфичности диагностических тестов, но и позволяет интегрировать клинические и эпидемиологические аспекты, такие как распространенность того или иного заболевания, а также последствия ложно позитивных и ложно негативных результатов диагностических тестов [60].

От общего к частному, от популяции к отдельному пациенту

На сегодняшний день по всему миру проводятся масштабные многоцентровые исследования, направленные на изучение проблемы верхненормального диапазона уровня ТТГ. Особое внимание стоит уделить некоторым из них: NHANES III, SHIP и HTDS. Все эти исследования были направлены на то, чтобы изучить уровень ТТГ в общей популяции.

Исследование *NHANES III*, проведенное в США, было спланировано таким образом, чтобы разработать и сформулировать национальные нормативы здоровья и питания. В общую выборку не включались лица младше 12 лет с зобом, получавшие препараты, влияющие на ЩЖ, и беременные женщины. Кроме того, были исключены пациенты, принимающие препараты половых гормонов, литий, а также те, у кого определялись антитела к ЩЖ [42].

Исследование *SHIP*, проведенное в Германии, включило референсную группу из 1488 человек без ультразвуковых признаков увеличения щитовидной железы, изменений экзогенности ЩЖ и узловых об-

разований. Отбор происходил из масштабной популяционной когорты на северо-востоке Германии с использованием тех же критериев отбора, что и исследование NHANES III [98].

Другое крупное популяционное исследование *HTDS*, проведенное в США, было выполнено на выборке из 1861 человека. Критерии включения Ханфордского исследования были похожи на таковые в исследовании SHIP, также был ужесточен контроль над ультразвуковыми показателями заболеваний ЩЖ. Из исследования исключались лица с зобом, узлами и изменением экзогенности ЩЖ [37].

Также заслуживают внимания 2 крупных исследования, проведенные в Дании: в качестве основных критериев использовали отсутствие в анамнезе патологии ЩЖ, носительства АТ-ТПО, отсутствие ультразвуковых признаков патологии ЩЖ; в них референсный диапазон для уровня ТТГ был определен как 0,4–3,6 мЕд/л и 0,4–4,07 мЕд/л соответственно [44, 50].

Детальный анализ проведенных исследований позволил сделать вывод, что уровень ТТГ во всех наблюдениях имеет лог-нормальное распределение с небольшим правым отклонением. Также эти исследования позволили, наконец, признать, что нижняя точка разделения референсного интервала ТТГ лежит в интервале 0,2–0,4 мЕд/л.

Наибольшие споры вызвал использующийся в настоящее время верхний предел референсного интервала уровня ТТГ, а именно 4,0–5,0 мЕд/л. Так, если принять в качестве модели нормальное (Гауссово) распределение, то верхний предел для уровня ТТГ составит 2,5–3,0 мЕд/л. Данный интервал в большей степени соответствует результатам, полученным немецкими учеными в исследовании SHIP [98], в котором верхний предел для уровня ТТГ в среднем составил 2,2 мЕд/л.

Исследования, обсуждаемые выше, позволили понять природу происхождения референсных интервалов, используемых во всех гормональных лабораториях, однако вариабельность уровня ТТГ у отдельно взятого человека создает не меньшую, а может быть, и большую проблему. Было доказано, что установочная точка уровня ТТГ по отношению к уровню св.Т4 у каждого человека своя. В группе практически здоровых людей без зафиксированной тиреоидной патологии ежемесячная оценка функции ЩЖ показала, что вклад индивидуальной вариации уровня ТТГ для всей группы составил лишь половину [38]. Исследователи предположили, что подобная индивидуальная вариация отражает генетически детерминированную установку гипоталамо-гипофизарной системы, которая в свою очередь тонко воздействует на метаболизм тиреоидных гор-

монов во всем организме, согласно возрастающим или снижающимся энергетическим потребностям [51].

Для того чтобы подтвердить эту гипотезу, было проведено детальное исследование группы пациентов с субклиническим гипотиреозом. В течение 12 мес у 21 пациента с диагностированным СГ ежемесячно проводился мониторинг уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. Исследователи [48] выявили очень большую вариацию результатов между разными тестами. Так было показано, что уровни св.Т4 и св.Т3 отличались более чем на 15%, а уровень ТТГ как минимум на 40% по сравнению с предшествующим исследованием [49].

Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу того, что вариация результатов оценки функции ЩЖ определяется не только методологическими особенностями тестов, но и, что крайне важно, факторами, связанными с самим пациентом. Эта теория объясняет спонтанную нормализацию уровня ТТГ при субклиническом гипотиреозе, которую описывали в своих работах многие исследователи [24, 66].

Субклинический гипотиреоз: скрытая угроза?

Субклинический гипотиреоз (СГ) — лабораторный феномен, при котором определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ [2, 16, 17, 46, 55, 69, 80]. Несмотря на то что само название говорит об отсутствии каких-либо клинических проявлений, СГ может сопровождаться рядом изменений, свойственных более выраженному гипотиреозу.

Сердечно-сосудистая система и липидный обмен при субклиническом гипотиреозе

Существует множество работ, посвященных влиянию СГ на состояние липидного обмена и сердечно-сосудистой системы. При биохимическом исследовании у больных СГ выявляется дислиппротеинемия. В.П. Воронцов и соавт. [109] выявили повышенный уровень ТТГ у 12,6% пациентов, страдающих гиперлипидемией. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с СГ снижен уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышен уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОЛ), увеличен индекс атерогенности [2, 13, 19, 21, 67, 97].

Исследование, проведенное А. Gupta и R.S. Sinha [33] выявило более высокий уровень холестерина у пациентов с СГ по сравнению со здоровыми лицами

($192,13 \pm 47,40$ и $157,63 \pm 37,69$ мг% соответственно). А.W.C. Kung и соавт. [54] выявили нарушения липидного обмена у 50% больных СГ по сравнению с 20,8% в контрольной группе: повышение уровней аполипротеина А-1 и аполипротеина В, повышенное отношение уровня общего холестерина к уровню ЛПВП-холестерина и соотношение уровней ЛПНП- и ЛПВП-холестерина. Уровень ТТГ положительно коррелировал с соотношением уровней общего холестерина и ЛПВП-холестерина.

По данным D. Pallas и соавт. [74], из 87 человек с гиперхолестеринемией у 22 (25%) тест на анти-тиреоидные антитела был положительным по сравнению с 5 (6%) в контрольной группе. Кроме того, у 8 человек с гиперхолестеринемией был выявлен СГ (ТТГ больше 5 мЕ/л), ранее не диагностированный. У пациентов с гиперхолестеринемией уровень ТТГ в среднем был выше, чем в контрольной группе, даже после исключения лиц с повышенными титрами анти-тиреоидных антител. Была найдена положительная корреляция между уровнями холестерина и ТТГ.

Помимо изменений липидного обмена при СГ выявляется снижение уровня эндотелиальной вазодилатации. J. Lekakis и соавт. [56] с помощью высокоразрешающего УЗИ установили отрицательную корреляцию между эндотелий-зависимой вазодилатацией и уровнем ТТГ. Эндотелиальная вазодилатация была самой высокой у лиц с уровнем ТТГ в пределах 0,4–2,0 мЕд/л ($11,8 \pm 2,7\%$), ниже при уровне ТТГ от 2,01 до 4,0 мЕд/л ($6,8 \pm 2,9\%$), еще ниже у пациентов с субклиническим гипотиреозом и уровнем ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л ($5,2 \pm 6,3\%$) и самая низкая у пациентов с уровнем ТТГ более 10,0 мЕд/л.

E. Nystrom и соавт. [72] в своем исследовании показали, что у пациентов с СГ отмечается удлинение интервалов между систолами, но после назначения L-T4 отмечается положительная динамика. Для СГ характерны и другие кардиоваскулярные расстройства: альтерация в систолу, нарушение ритма и проводимости [69, 79].

В работе Л.А. Панченковой и соавт. [112] оценивалось состояние сердечно-сосудистой системы у больных ИБС с СГ и при эутиреозе. Авторы отметили достоверно большее количество эпизодов горизонтальной депрессии сегмента ST и большее значение максимальной глубины депрессии сегмента ST в течение суток у больных ИБС с СГ по сравнению с пациентами с эутиреозом (15,3 против 2,6 и 1,16 против 0,43 соответственно). Кроме того, в группе больных ИБС в сочетании с СГ были выявлены признаки безболевого ишемии миокарда в 50% случаях и достоверное повышение показателей диастолического артериального давления.

Таблица. Распространенность депрессий при субклиническом гипотериозе

Автор	Страна	Год	Распространенность депрессий при СГ, %	Контрольная группа (лица без СГ), %
R.H. Howland. [43]	США	1993	52	8–17
J. Haggerty и соавт. [35, 36]	США	1993	56	20
R.P. Kraus и соавт. [53]	США	1997	36	6

Состояние психоэмоциональной сферы и когнитивных функций

Головной мозг чрезвычайно чувствителен к дефициту тиреоидных гормонов, что приводит к нарушениям психоэмоциональной сферы. Это проявляется подавленным настроением, необъяснимой тоской, выраженной депрессией (табл.) [18, 35, 36, 43, 53].

При обследовании 139 пациентов с униполярной депрессией. У 19 из них был диагностирован СГ. Авторы пришли к выводу, что депрессия при СГ отличается от таковой без СГ присутствием чувства паники и более “бедным” ответом на лечение антидепрессантами [46]. Исследование, проведенное R.H. Howland, подтверждает связь между гипотиреозом и устойчивой к лечению депрессией, среди пациентов с рефрактерной депрессией у 52% был диагностирован СГ [43]. По мнению многих авторов [43, 46, 114], СГ не является самостоятельной причиной развития депрессии, но он может существенно снижать порог развития депрессивных состояний.

При СГ снижается познавательная функция, ухудшаются память и внимание, явно или скрыто понижается интеллект [35, 36]. F. Monzani и соавт. [69] оценивали нейропсихологические и поведенческие особенности у больных с СГ и в контрольной группе. При оценке по шкале Вешлера (Wechsler Memory Scale) авторы обнаружили снижение памяти ($MQ = 89,1 \pm 2,9$; $p = 0,002$) у пациентов с СГ. Определение индекса Кроуна и Криспа (Crown and Crisp Experiential Index) показало незначительное различие по шкалам истерии ($p = 0,03$), беспокойства ($p = 0,05$), соматических нарушений ($p = 0,0005$) и депрессии ($p = 0,002$) у больных СГ и в контрольной группе. Но в целом индекс Кроуна и Криспа был выше у больных СГ ($42,0 \pm 3,8$; $p = 0,005$). После назначения заместительной терапии L-T4 эти нарушения исчезли.

Особое внимание в современной литературе уделяется показателям качества жизни при тех или иных нарушениях в работе ЩЖ [7, 23, 32, 45, 105]. Было проведено исследование для оценки когнитивных функций и качества жизни у больных с компенсированным гипотиреозом, находящихся на постоянной заместительной терапии левотироксином. В основную группу был включен 141 человек, которые подверглись полуторачасовому тестированию,

в ходе которого оценивались внимание, память (как короткой, так и длинной), опросники качества жизни (SCL-90, RAND-36). В контрольную группу были включены здоровые пациенты без патологии ЩЖ в состоянии эутиреоза. По результатам тестирования были сделаны выводы, которые показали значительное снижение качества жизни в исследуемой группе относительно контрольной группы, а также отклонения в параметрах внимания и памяти. На основании данных исследования были сделаны выводы, что у пациентов, находящихся в состоянии эутиреоза и принимающих L-T4 в связи с установленным диагнозом “гипотиреоз”, некоторые параметры психоэмоциональной сферы не могут считаться полностью восстановившимися, несмотря на правильно подобранную дозу препарата [105].

Однако существует диаметрально противоположное мнение относительно эффективности заместительной терапии L-T4 у пациентов с той или иной формой гипо- и гипертиреоза [32]. В исследование, которое ставило своей задачей оценить качество жизни и такие параметры психической сферы, как тревожность и депрессия, был включен 161 пациент. Были сформированы 4 группы: 33 пациента с манифестным гипотиреозом, 43 человека с субклиническим гипотиреозом, 51 – с синдромом явного тиреотоксикоза и 13 – с субклиническим тиреотоксикозом. Все группы прошли тестирование на наличие тревожности и депрессии с использованием госпитальных шкал Гамильтона (HARS, HADS) и опросников качества жизни SF36, HRQL. Было выявлено, что наиболее грубые формы нарушений в области тревоги и депрессии наблюдались у пациентов из групп с манифестным гипо- и гипертиреозом. Также были значительно снижены показатели качества жизни в группах с манифестным гипо- и гипертиреозом, а также в группе субклинического гипотиреоза ($p < 0,001$). На фоне достижения эутиреоза в группах с манифестным и субклиническим гипотиреозом, показатели качества жизни были значительно улучшены, также снизились общие баллы по шкалам тревоги и депрессии. Удалось достичь явного улучшения по всем исследуемым показателям в группе с явным тиреотоксикозом, на фоне лечения [32].

Проблема гипергомоцистеинемии: новые грани эндотелиальной дисфункции

Начало изучения влияния гомоцистеина на заболевание артерий приходится на середину прошлого века. Еще в 1969 г., изучая редкое генетическое заболевание у новорожденных детей, профессор кафедры патологии Гарвардского университета К. Маккали предположил наличие связи между повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови и заболеванием артерий. Такие дети умирали в раннем возрасте от сосудистых катастроф, а в анализах мочи было выявлено повышение концентрации гомоцистеина. Во время аутопсий было обнаружено утолщение и повреждение коронарных и церебральных сосудов, свойственное больным с распространенным атеросклерозом [64].

Гомоцистеин — аминокислота, образующаяся в организме из другой аминокислоты — метионина, является промежуточным продуктом обмена в организме белка, которым богаты продукты животного происхождения [108]. Нормальным считают уровень гомоцистеина в крови натощак в диапазоне от 5 до 12,5 мкмоль/л. В течение жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3–5 мкмоль/л, у мужчин он несколько выше, чем у женщин. Концентрация гомоцистеина в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л — о тяжелой [111].

Данные одного из крупнейших исследований ВОЗ — MONICA, включавшего 38 популяция в 21 стране мира, показали, что классические факторы риска (курение, повышение артериального давления, стресс, пол, гиперхолестеринемия и избыточная масса тела) не могут полностью объяснить динамику сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространенность достигает 15% у женщин и 40% у мужчин [52].

Сравнительно недавно к потенциальным факторам риска атеросклероза стали относить повышение концентрации С-реактивного белка и гомоцистеинемии. Взаимосвязь повышения концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличение риска сердечно-сосудистой патологии достоверно установлено в ходе Фрамингемского исследования [81, 82].

Результаты исследования European Collaborative Study показали, что гипергомоцистеинемия представляет собой независимый модифицированный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [31, 62, 87]. Мета-анализ проспективных исследований, проведенный Homocysteine Studies Collaboration в 2002 г. показал, что уменьшение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови на 25% (примерно на 3 мкмоль/л) сопряжено со сни-

жением риска развития ИБС на 11% (относительный риск 0,89, 95% доверительный интервал — 0,83–0,96), инсульта — на 19% (относительный риск — 0,81; 95% ДИ — 0,69–0,95) [1].

Эндотелиальная дисфункция признана одним из наиболее значимых механизмов, через которые реализуется действие всех факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Одним из негативных эффектов гомоцистеина является его прямое повреждающее действие на эндотелий артерий с развитием эндотелиальной дисфункции [68]. Гомоцистеин приводит к ингибированию эффектов оксида азота, снижает его биодоступность, влияет на чувствительность тканей к нему [27]. В литературе [40, 70, 83, 95, 104] имеются многочисленные сведения о том, что гомоцистеин повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства, нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, блокируя его связывание с эндотелиоцитами. Таким образом, можно сделать вывод о том, что гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада [29, 91, 102].

В исследовании, целью которого было изучение влияния СГ на общий сердечно-сосудистый риск, оценивались факторы, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции: липидный профиль, С-реактивный белок, гомоцистеин, фибриноген. Было включено 38 пациентов в основную группу (с СГ) и 44 пациента в контрольную. Основным критерием включения стало отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, а также тяжелых соматических заболеваний (сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани). Было показано, что больные с субклиническим гипотиреозом имели статистически значимо более высокие показатели уровней липидов крови (особенно атерогенных фракций: триглицериды ($p < 0,001$), ЛПНП-хс ($p < 0,05$), общий холестерин ($p < 0,05$)), статистически значимых различий между уровнями гомоцистеина, СРБ и фибриногена в группе с СГ и контрольной группе получено не было [92].

Для оценки влияния уровня гомоцистеина на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГ было проведено исследование, в которое было включено 53 человека. Следует отметить, что уровень ТТГ в исследуемой группе превышал 4,12 мЕД/л, но не выходил за границы 10,0 мЕД/л. Сравнение проводилось с группой, в которую вошли 50 человек с уровнем ТТГ в пределах референсного интервала, схожего возраста, пола и расы. Также оценивалось состояние липидного профиля по основным показателям. Было показано, что у лиц

в группе с субклиническим гипотиреозом был существенно увеличен уровень общего холестерина, триглицеридов и ТТГ, а также обнаружена умеренная корреляция между уровнем ТТГ и гомоцистеином, общим холестерином и ЛПНП-хс. Достоверной зависимости уровня гомоцистеина от уровня ТТГ получить не удалось [94].

Имеющиеся в наличии данные говорят о том, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом имеется четкая зависимость риска развития атеросклеротических изменений в сосудах на фоне превышающего референсные границы уровня ТТГ. Однако следует отметить, что проведенные исследования не дают четкого ответа на вопрос о причастности гипергомоцистеинемии к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СГ, что требует дальнейшего изучения.

С-реактивный белок. Белок “острой фазы” или самостоятельный инициатор воспаления?

В клинической практике для оценки наличия воспаления среди других иммунологических маркеров особое значение придается С-реактивному белку (СРБ), являющемуся представителем семейства белков “острой фазы” [28]. В настоящее время разработаны высокочувствительные методы определения СРБ, позволяющие оценивать риск развития и прогрессирования атеросклероза, обусловленного двумя взаимосвязанными процессами: нарушением метаболизма и транспорта липидов, а также воспалением сосудистой стенки, возможно, связанным с аутоиммунными механизмами и воздействием хронической бактериальной или вирусной инфекции [28, 30, 75, 77, 78]. В основе развития атеротромботических осложнений лежит “дестабилизация” атеросклеротической бляшки, а атеросклероз можно рассматривать как хроническое воспалительное заболевание человека [28, 106].

СРБ синтезируется в печени, являясь представителем семейства белков острой фазы воспаления, регулируется провоспалительными цитокинами: интерлейкином-1, интерлейкином-6, фактором некроза опухоли [28, 106]. По данным R. Bataille и B. Klein (1992) [4], СРБ отражает активность синтеза интерлейкина-6, способствующего наряду с другими провоспалительными цитокинами прогрессированию атеросклероза, а патогенетическое действие СРБ реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с интерлейкином-6, являющимся основным индуктором синтеза СРБ [71]. СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки посредством связывания со специфическими рецепторами для СРБ на них, а кроме

того, за счет усиления захвата ЛПНП-хс макрофагами способствует образованию “пенистых” клеток [93, 107].

По данным J. Danesh и соавт. (2000) и M.A. Mendall и соавт. (2000) [22, 65], у пожилых пациентов выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем СРБ и факторами риска, такими как возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление, курение, общий холестерин, триглицериды, тканевой активатор плазминогена, гомоцистеин и отрицательная корреляция с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аполипротеином AI, AII. Схожая связь между повышенным уровнем СРБ и такими факторами риска, как избыточная масса тела, повышение систолического артериального давления, повышение частоты сердечных сокращений, была достоверно доказана и у детей в возрасте 10–11 лет [15].

По результатам проспективных популяционных исследований, включавших практически здоровых мужчин и женщин, было выявлено повышение базального уровня СРБ, являющегося фактором риска развития сосудистых осложнений: острого инфаркта миокарда и инсульта [26, 39, 52, 65]. По данным J. Danesh и соавт. (2000) [22], мета-анализ результатов исследований выявил 2557 случаев сосудистых осложнений, развившихся в течение 8 лет проспективного наблюдения. При этом содержание базального уровня СРБ более 2,4 мг/л в пределах верхнего терциля сопровождалось двукратным увеличением риска развития сосудистых осложнений по сравнению с лицами, у которых содержание СРБ находилось в пределах нижнего терциля менее 1 мг/л. В исследовании NHANES III было показано, что у 8850 мужчин и женщин старше 40 лет, перенесших инсульт, увеличение содержания СРБ свыше 5,5 мг/л ассоциируется с риском повторного инсульта [26]. По данным T.E. Strandberg и R.S. Tilvis (2000) [88], при оценке 10-летней выживаемости у лиц старше 75 лет базальный уровень СРБ составлял 5,22 мг/л и был достоверно выше у умерших пациентов, чем у продолжавших жить с уровнем СРБ 3,16 мг/л, а уровень СРБ более 10 мг/л являлся предиктором общей смертности (относительный риск равен 1,20) и смертности от сердечно-сосудистой патологии (относительный риск равен 1,22).

В исследовании с участием 1048 лиц без клинических признаков атеросклероза, но с семейным анамнезом по инфаркту миокарда было выявлено, что повышение уровня СРБ у пациентов, имевших родственников первой линии родства, перенесших инфаркт миокарда, встречалось достоверно чаще, чем у тех, у кого не было семейного анамнеза по ин-

фаркту миокарда, что, вероятно, свидетельствует о генетической предрасположенности к избыточной секреции СРБ [61].

Учитывая все приведенные выше факты, можно сделать вывод, что СРБ-белок является важным фактором развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений как у здоровых лиц, так и у больных после перенесенных сосудистых катастроф [113].

Далее возникает закономерный вопрос о влиянии уровня СРБ и гомоцистеина на риск развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных с субклиническим и манифестным гипотиреозом. В исследование было включено 124 пациента с установленным диагнозом “гипотиреоз” (63 больных с СГ, 61 – манифестным). В группу контроля было включено 40 пациентов в состоянии эутиреоза. Исследователи установили, что уровень СРБ у больных с манифестным и субклиническим гипотиреозом был статистически значимо выше ($p = 0,016$ и $p = 0,022$ соответственно). Статистически значимой зависимости уровня общего гомоцистеина от уровня ТТГ выявить не удалось. Была отмечена значимая корреляция между уровнем общего гомоцистеина и св.Т4. Также авторы уделили внимание тому факту, что заместительная терапия L-T4 в группе пациентов с СГ никак не отразилась на уровне СРБ и гомоцистеина [14].

Для оценки влияния уровня СРБ и гомоцистеина на риск развития сердечно-сосудистой патологии у женщин среднего возраста с недавно установленным диагнозом СГ было проведено исследование, в которое вошли 44 пациентки с СГ (основная группа), 10 больных с манифестным гипотиреозом и 19 пациентов в состоянии эутиреоза. Было показано, что в исследуемой группе показатели СРБ и гомоцистеина не превышали таковых в группах контроля. Исследователи выявили слабую положительную корреляцию между уровнем СРБ и индексом массы тела ($r = 0,29$; $p < 0,02$). Кроме того, было отмечено, что уровень общего гомоцистеина положительно (слабо) коррелировал с возрастом обследованных женщин ($r = 0,24$; $p < 0,05$). Особое внимание авторы уделяют тому факту, что в исследуемой группе достоверно чаще встречалось повышение как систолического, так и диастолического давления в сравнении с контрольной. На основании проведенного исследования авторы [14, 59] сделали вывод, что С-реактивный белок и гомоцистеин не играют существенной роли в формировании сердечно-сосудистых заболеваний у больных с субклиническим гипотиреозом, однако у лиц пожилого возраста, предположительно, могут увеличивать риск развития атеросклероза и ИБС.

Нормативы уровня ТТГ: есть ли смысл в изменениях верхнего предела референсных значений?

Результаты описанных выше масштабных популяционных исследований, проведенных в США, Германии, Дании, создали для клиницистов и биохимиков неразрешенную до настоящего времени проблему.

Если слепо экстраполировать данные эпидемиологического исследования на клиническую практику, получается, что диагноз “гипотиреоз” нужно устанавливать при ТТГ свыше 2,0–3,0 мЕд/л. Однако если в эпидемиологии после выявления какой-либо популяционной закономерности следует разработка неких социально направленных мероприятий, то для клинициста выявление гипотиреоза означает только одно – назначение заместительной терапии. Проблема заключается еще и в том, что эпидемиологические исследования не изучали преимущества и недостатки назначения заместительной терапии с учетом новых нормативов для уровня ТТГ. Так правомерно ли в связи с этим снижение верхней границы для уровня ТТГ как критерия диагностики нарушения функции ЩЖ [115] ?

Этот вопрос стал обсуждаться еще более активно после того, как спустя весьма короткий срок после публикации J.G. Hollowell и соавт. (2002) [3] вышло руководство по лабораторной диагностике Национальной академии клинической биохимии США, которое косвенно начинает ориентировать медицинскую общественность на новый норматив для уровня ТТГ. Это руководство предлагает дополнительно обследовать лиц с высоконормальным уровнем ТТГ на предмет АИТ. Кроме того, интервал уровня ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л предлагается рассматривать в качестве целевого на фоне заместительной терапии пациентов с гипотиреозом. Аргументом для этого опять же стали результаты исследования NHANES-III, которые показали, что уровень ТТГ между 2,5 и 5,0 мЕд/л определяется только примерно у 5% популяции. При этом предполагается, что это может быть обусловлено включением в референсную выборку части лиц с оккультными аутоиммунными тиреопатиями без циркулирующих антител к ЩЖ. Аргументы, которые высказываются в пользу снижения верхней границы нормы ТТГ до 2,5 мЕд/л:

а) риск развития гипотиреоза в будущем начинает значительно нарастать, начиная с уровня ТТГ в 2 мЕд/л [96];

б) у лиц с ТТГ 2–4 мЕд/л можно выявить ряд изменений, таких как нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, по сравнению с лицами с ТТГ в интервале 0,4–2,0 мЕд/л [99].

Аргументы против изменения действующего норматива уровня ТТГ:

а) отсутствие доказательств того, что назначение пациентам с уровнем ТТГ 2,5–4,0 (и даже 4,0–10,0 мЕд/л) L-T4 имеет какие-либо преимущества с позиции отдаленного прогноза, особенно в плане снижения смертности от сердечно-сосудистой патологии [73, 76];

б) отнесение 5% популяции, которые не имеют каких-либо заболеваний, к больным гипотиреозом приведет к колоссальным финансовым затратам, а также к эмоционально-личностным расстройствам у этих людей.

Одна из первых работ, посвященных сравнению низко- и высококонормального ТТГ на фоне заместительной терапии, была закончена в Австралии в 2006 г. J. Walsh et al. провели двойное слепое рандомизированное исследование с перекрестным дизайном. В исследование были включены 52 женщины с установленным диагнозом “первичный гипотиреоз”, находящиеся на заместительной терапии препаратами L-T4 в дозе 100 мкг/сут и более. При определении стартового уровня ТТГ у всех обследуемых он находился в пределах референсного интервала (0,1–4,8 мЕд/л). В дальнейшем было проведено разделение пациентов на 3 группы (в зависимости от принимаемой дозы L-T4 и уровня ТТГ), в которых путем изменения дозы L-T4 оценивали параметры когнитивных функций и липидного профиля. По результатам своего исследования J. Walsh и соавт. [101] сделали вывод, что изменение дозы L-T4 на 25–50 мкг/сут не приводит к значимым различиям в состоянии пациентов.

Заслуживает внимания мнение Л. Вартовски, который в своем клиническом эссе критически оценил рекомендации Национальной академии клинической биохимии. Предположив тот факт, что снижение верхней границы существующих нормативов приведет к гипердиагностике субклинического гипотиреоза. Сам по себе этот факт не столь важен, как считает автор, важно то, что это спровоцирует рост назначений препаратов L-T4, что опосредованно приведет к значительному росту случаев ятрогенного тиреотоксикоза. Однако он же [103] высказал мнение, что скрининговое обследование и выявление умеренной тиреоидной патологии позволят сократить количество случаев развития манифестного гипотиреоза. Wartovsky и соавт. поддержали Surks и соавт. [90]. Они также предположили тот факт, что назначение L-T4 лицам с умеренной тиреоидной патологии может спровоцировать всплеск субклинического или явного тиреотоксикоза. Он в своей работе в 2005 г. [89] отметил, что целесообразно было бы рекомендовать контроль уровня ТТГ один раз в год ли-

цам, у которых был выявлен СГ или цифры ТТГ находились на верхней границе референсного интервала 0,4–4,0 мЕд/л.

До настоящего момента сохраняются своеобразные “весы”, на чаши которых постоянно “ложатся” все новые и новые научные исследования, склоняющие мнения эндокринологов то в пользу сохранения существующего референсного интервала, то в пользу его изменения.

В журнале Европейской ассоциации кардиологов в начале 2009 г. вышла статья немецких авторов, отражающая современные аспекты взгляда эндокринологов и кардиологов на проблему эндотелиальной дисфункции. Еще профессор Дж. Вейн утверждал, что именно эндотелий сосудов является незримым “маэстро микроциркуляции”. Данное исследование основывалось на гипотезе увеличивающегося сердечно-сосудистого риска у людей с высококонормальным уровнем ТТГ. В исследовании было изучено влияние уровня ТТГ на поток-зависимую вазодилатацию как на один из важных маркеров эндотелиальной дисфункции и раннего атеросклероза. Наблюдались 1364 человека, из которых 670 представителей женского пола в возрасте 25–85 лет с уровнем ТТГ в интервале 0,25–2,12 мЕд/л. У пациентов с уровнем ТТГ выше верхнего квартиля отмечалось наименьшее значение медианы поток-зависимой дилатации (ПЗД) в сравнении с лицами с уровнем ТТГ ниже нижнего квартиля (4,86 против 5,43%; $p < 0,05$). Обнаружена линейная отрицательная взаимосвязь между уровнем сывороточного ТТГ и ПЗД, которая едва не достигла статистической достоверности ($p = 0,138$). У пациентов с высоким сывороточным уровнем ТТГ наиболее вероятно предполагалось наличие сниженной ПЗД в сравнении с лицами с низким уровнем ТТГ в сыворотке (отношение шансов – 1,42; 95% ДИ – 1,02; 1,96; $p < 0,05$). Данные взаимосвязи были более выраженными у мужчин, нежели у женщин. Подобной взаимосвязи с NO-зависимой вазодилатацией не выявлено. Авторами сделано заключение, что значения ТТГ в пределах верхней границы нормы связаны с нарушенной эндотелиальной функцией. Данные исследования свидетельствуют в пользу того, что верхняя граница нормы ТТГ должна быть пересмотрена [100].

Еще одно исследование с оригинальным дизайном позволяет немного склонить чашу весов в пользу мнения о необходимости пересмотра верхнего предела уровня ТТГ. Исследование проводилось с вовлечением достаточно большого числа пациентов, что позволило исключить вариант погрешности малой выборки, который уже обсуждался нами в этом обзоре. Для оценки сердечно-сосудистого риска 402 пациента с диагнозом “гипоти-

реоз” были разделены по группам следующим образом: в 1-ю группу вошли 154 пациента с уровнем ТТГ 0,4–2,0 мЕД/л, во 2-ю группу – 176 больных с уровнем ТТГ от 2 до 5,5 мЕД/л и в 3-ю – 72 пациента с уровнем ТТГ 5,5–20,0 мЕД/л с св.Т4 и св.Т3 в пределах референсных значений. Сравнение проводилось с группой лиц с манифестным гипотиреозом – 71 больной и практически здоровых индивидуумов – 97. Результаты исследования показали, что уровень общего гомоцистеина достоверно различался во всех трех группах и прогрессивно возрастал в зависимости от уровня ТТГ, такая же тенденция отмечалась и с показателями СРБ. Одномерный анализ выявил четкую корреляцию между уровнями ТТГ, СРБ и гомоцистеина, что позволило сделать вывод о том, что целевой уровень ТТГ от 0,4 до 2 мЕД/л может являться предпочтительным [34]. Тем не менее это исследование, как и многие другие, посвященные проблеме СГ и референсному интервалу ТТГ, оперирует только суррогатными показателями, такими как уровни СРБ и гомоцистеина, а не реальными клиническими исходами (заболеваемость атеросклерозом, смертность и т. д.). В связи с этим к его результатам нужно относиться достаточно критично.

Заключение

Существующие научные данные по проблеме субклинического гипотиреоза и верхнего интервала референсных значений уровня ТТГ крайне противоречивы. Имеющиеся на сегодняшний день данные клинических исследований свидетельствуют, как за, так и против его снижения от значений в 4–5 мЕД/л. Сохранение принятого до настоящего времени референсного интервала для уровня ТТГ предотвратит появление очень большой группы новых пациентов с диагнозом “гипотиреоз”. Тем не менее это идет в разрез с доказательными данными популяционных исследований, которые свидетельствуют о более низком уровне ТТГ (до 2–3 мЕД/л) у лиц молодого возраста. Определенные надежды можно возложить на контролируемые исследования, в которые войдут пациенты (в идеале носители антител к ЩЖ) с уровнем ТТГ между 3,0 и 5,0 мЕД/л и симптомами, сходными с таковыми при гипотиреозе.

Список литературы

1. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // *JAMA*. 2002. V. 288. N 16. P. 2015–2022.
2. Althaus B.U., Staub J.J., Ryff-De Leche A. et al. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease // *Clin. Endocrinol.* 1988. V. 28. N 2. P. 157–163.

3. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid* 2003. V. 13. N 1. P. 3–126.
4. Bataille R., Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo // *Arthrit. Rheumatism* 1992. V. 35. N 8. P. 982–984.
5. Benson E. S. The concept of the normal range // *Human pathol.* 1972. V. 3. N 2. P. 152–155.
6. Benvenega S., Bartolone L., Pappalardo M.A. et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee // *Thyroid*. 2008. V. 18. N 3. P. 293–301.
7. Bono G., Fancellu R., Blandini F., Santoro G., Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment // *Acta Neurol. Scandinav.* 2004. V. 110. N 1. P. 59–66.
8. Botner M., Christoffel J., Rimoldi G., Wuttke W. Effects of long-term treatment with resveratrol and subcutaneous and oral estradiol administration on the pituitary-thyroid-axis // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2006. V. 114. N 2. P. 82–90.
9. Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B. et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *European journal of endocrinology / Eur. Feder. Endocr. Societ.* 2006. V. 154. N 5. P. 633–637.
10. Brabant G., Bergmann P., Kirsch C. M. et al. Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man // *Metab. Clin. Experiment.* 1992. V. 41. N 10. P. 1093–1096.
11. Buxton O.M., Frank S.A., L’Hermite-Baleriaux M. et al. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms // *Am. J. Physiol.* 1997. V. 273. N 3. P. E536–542.
12. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E. C. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000. V. 160. N 4. P. 526–534.
13. Caron P., Calazel C., Parra H. J. et al. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy // *Clin. Endocrinol.* 1990. V. 33. N 4. P. 519–523.
14. Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial // *Atheroscler.* 2003. V. 166. N 2. P. 379–386.
15. Cook D.G., Mendall M.A., Whincup P.H. et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors // *Atheroscler.* 2000. V. 149. N 1. P. 139–150.
16. Cooper D.S., Halpern R., Wood L.C. et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1984. V. 101. N 1. P. 18–24.
17. Cushing G.W. Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making // *Postgrad. Med.* 1993. V. 94. N 1. P. 95–97, 100–102, 106–107.
18. Castro N., Scafidi V., Lo Baido R. et al. A. Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression // *J. Endocrinol. Investig.* 1994. V. 17. N 8. P. 641–646.
19. Строев Е.А., Касаткина Э.П., Дмитриева Н.В., Филимонова А.Ю. Состояние липидного обмена и гормонального ста-

- туса у больных сахарным диабетом I типа в сочетании с субклиническим гипотиреозом // Пробл. эндокринол. 1996. V. 4. P. 9–11.
20. *d'Herbomez M., Jarrige V., Darte C.* Reference intervals for serum thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) in adults using the Access Immunoassay System // Clin. Chem. Lab. Med. 2005. V. 43. N 1. P. 102–105.
 21. *Danese M.D., Powe N.R., Sawin C.T., Ladenson P.W.* Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis // Jama. 1996. V. 276. N 4. P. 285–292.
 22. *Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Gallimore J.R., Pepys M.B.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses // B.M.J. 2000. V. 321. N 7255. P. 199–204.
 23. *Davis J.D., Tremont G.* Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility // Minerva Endocrinol. 2007. V. 32. N 1. P. 49–65.
 24. *Diez J.J., Iglesias P., Burman K.D.* Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 90. N 7. P. 4124–4127.
 25. *Elmlinger M.W., Kuhnel W., Lambrecht H.G., Ranke M.B.* Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH) // Clin. Chem. Lab. Med. 2001. V. 39. N 10. P. 973–979.
 26. *Ford E.S., Giles W.H.* Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arterioscleros. Thrombos. Vascul. Biol. 2000. V. 20. N 4. P. 1052–1056.
 27. *Fu W.Y., Dudman N.P., Perry M.A., Wang X.L.* Homocysteine attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo // Atheroscleros. 2002. V. 161. N 1. P. 169–176.
 28. *Gabay C., Kushner I.* Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // N. England J. Med. 1999. V. 340. N 6. P. 448–454.
 29. *Genser D., Prachar H., Hauer R. et al.* Relation of homocysteine, vitamin B(12), and folate to coronary in-stent restenosis // Am. J. Cardiol. 2002. V. 89. N 5. P. 495–499.
 30. *Glass C.K., Witztum J.L.* Atherosclerosis. the road ahead // Cell. 2001. V. 104. N 4. P. 503–516.
 31. *Graham I.M., Refsum H.M., Robinson K. et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project // JAMA. 1997. V. 277. N 22. P. 1775–1781.
 32. *Gulseren S., Gulseren L., Hekimsoy Z. et al.* Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction // Archiv. Medic. Research. 2006. V. 37. N 1. P. 133–139.
 33. *Gupta A., Sinha R.S.* Echocardiographic changes and alterations in lipid profile in cases of subclinical and overt hypothyroidism // J. Associat. Physic. India. 1996. V. 44. N 8. P. 546, 551–553.
 34. *Gursoy A., Ozduman Cin M., Kamel N., Gullu S.* Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? // Internat. J. Clin. Pract. 2006. V. 60. N 6. P. 655–659.
 35. *Haggerty J.J., Garbutt J.C., Evans D.L. et al.* Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects // Internat. J. Psych. Med. 1990. V. 20. N 2. P. 193–208.
 36. *Haggerty J.J., Stern R.A., Mason G.A. et al.* Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? // Am. J. Psych. 1993. V. 150. N 3. P. 508–510.
 37. *Hamilton T.E., Davis S., Onstad L., Kopecky K.J.* Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93. N 4. P. 1224–1230.
 38. *Hansen P.S., Brix T.H., Sorensen T.I. et al.* Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. V. 89. N 3. P. 1181–1187.
 39. *Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al.* Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly // Am. J. Med. 1999. V. 106. N 5. P. 506–512.
 40. *Hayden M.R., Tyagi S.C.* Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: the pleiotropic effects of folate supplementation // Nutrit. J. 2004. V. 3. P. 4.
 41. *Henny J.* The IFCC recommendations for determining reference intervals: strengths and limitations // Laborator. Med. 2009. V. 33. N 2. P. 45–51.
 42. *Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. N 2. P. 489–499.
 43. *Howland R.H.* Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment // J. Clin. Psych. 1993. V. 54. N 2. P. 47–54.
 44. *Jensen E., Hyltoft-Petersen P., Blaabjerg O. et al.* Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies // Clin. Chem. Lab. Med. 2004. V. 42. N 7. P. 824–832.
 45. *Jensovsky J., Ruzicka E., Spackova N., Hejdukova B.* Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment // Endocrin. Regulat. 2002. V. 36. N 3. P. 115–122.
 46. *Joffe R.T., Levitt A.J.* Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism // Psychoneuroendocrinol. 1992. V. 17. N 2–3. P. 215–221.
 47. *Kahaly G.J.* Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism // Thyroid. 2000. V. 10. N 8. P. 665–679.
 48. *Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P.* Interval between tests and thyroxine estimation method influence outcome of monitoring of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93. N 5. P. 1634–1640.
 49. *Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P.* Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism // Thyroid. 2008. V. 18. N 3. P. 303–308.
 50. *Knudsen N., Bulow I., Jorgensen T. et al.* Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in

- Denmark with slightly different iodine status // Eur. J. Endocrinol. Eur. Federat. Endocr. Societ. 2000. V. 143. N 4. P. 485–491.
51. *Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L.B. et al.* Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 90. N 7. P. 4019–4024.
 52. *Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al.* C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 // Circulat. 1999. V. 99. N 2. P. 237–242.
 53. *Kraus R.P., Phoenix E., Edmonds M.W. et al.* Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with “normal” baseline TSH // J. Clin. Psych. 1997. V. 58. N 6. P. 266–270.
 54. *Kung A.W., Pang R.W., Janus E.D.* Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism // Clin. Endocrinol. 1995. V. 43. N 4. P. 445–449.
 55. *Laryea E.A.* Subclinical hypothyroidism. To treat or not to treat // Canad. Family Pphys. Med. Famil. Canad. 1993. V. 39. P. 1997–1998, 2001–1993.
 56. *Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al.* Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values // Thyroid. 1997. V. 7. N 3. P. 411–414.
 57. *Lilja J.J., Laitinen K., Neuvonen P.J.* Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine // Brit. J. Clin. Pharmacol. 2005. V. 60. N 3. P. 337–341.
 58. *Luboshitzky R., Aviv A., Herer P., Lavie L.* Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism // Thyroid. 2002. V. 12. N 5. P. 421–425.
 59. *Luboshitzky R., Herer P.* Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism // Neur. Endocrinol. Letters. 2004. V. 25. N 4. P. 262–266.
 60. *Malvano R., Chiecchio A., Borsa M., Messeri G.* The uncertainty associated with the predictive value of test results // Clin. Chem. Lab. Med. 1998. V. 36. N 7. P. 463–468.
 61. *Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D. et al.* C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives // Arterioscler. Thrombos. Vascul. Biol. 2000. V. 20. N 1. P. 198–203.
 62. *Mayer E.L., Jacobsen D.W., Robinson K.* Homocysteine and coronary atherosclerosis // J. Am. Colleg. Cardiol. 1996. V. 27. N 3. P. 517–527.
 63. *Mazokopakis E.E., Chatzipavlidou V.* Hashimoto’s thyroiditis and the role of selenium. Current concepts // Hellen. J. Nucl. Med. 2007. V. 10. N 1. P. 6–8.
 64. *McCully K.S.* Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis // Am. J. Pathol. 1969. V. 56. N 1. P. 111–128.
 65. *Mendall M.A., Strachan D.P., Butland B.K. et al.* C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men // Eur. Heart J. 2000. V. 21. N 19. P. 1584–1590.
 66. *Meyerovitch J., Rotman-Pikielny P., Sherf M. et al.* Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians // Arch. Internal. Med. 2007. V. 167. N 14. P. 1533–1538.
 67. *Miller M.J., Pan C., Barzel U.S.* The prevalence of subclinical hypothyroidism in adults with low-normal blood thyroxine levels // N.-Y. Stat. J. Med. 1990. V. 90. N 11. P. 541–544.
 68. *Moat S.J., Lang D., McDowell I.F., Clarke Z. L. et al.* Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease // J. Nutrition. Biochemistr. 2004. V. 15. N 2. P. 64–79.
 69. *Monzani F., Del Guerra P., Caraccio N. et al.* Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment // Clin. investigat. 1993. V. 71. N 5. P. 367–371.
 70. *Moshal K.S., Camel C.K., Kartha G.K. et al.* Cardiac dys-synchronization and arrhythmia in hyperhomocysteinemia // Current. Neurovascul. Research 2007. V. 4. N 4. P. 289–294.
 71. *Nakagomi A., Freedman S.B., Geczy C.L.* Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment // Circulat. 2000. V. 101. N 15. P. 1785–1791.
 72. *Nystrom E., Caidahl K., Fager G. et al.* A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with ‘subclinical’ hypothyroidism // Clin. Endocrinol. 1988. V. 29. N 1. P. 63–75.
 73. *Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C. et al.* Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study // Lancet. 2001. V. 358. N 9285. P. 861–865.
 74. *Ponte E., Ursu H.I.* Overt and subclinical hypothyroidism and atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs (clinical and subclinical) // Roman. J. Endocrinol. 1993. V. 31. N 1–2. P. 71–79.
 75. *Ridker P.M.* High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease // Circulat. 2001. V. 103. N 13. P. 1813–1818.
 76. *Romijn J.A., Smit J.W., Lamberts S.W.* Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy // Eur. J. Endocrinol. 2003. V. 149. N 2. P. 91–97.
 77. *Ross R.* Atherosclerosis is an inflammatory disease // Am. Heart J. 1999. V. 138. N 5 (Pt. 2). P. S419–420.
 78. *Ross R.* Atherosclerosis—an inflammatory disease // N. Eng. J. Med. 1999. V. 340. N 2. P. 115–126.
 79. *Samuels M.H.* Subclinical thyroid disease in the elderly // Thyroid 1998. V. 8. N 9. P. 803–813.
 80. *Sawin C.T.* Subclinical hypothyroidism in older persons // Clin. Geriatr. Med. 1995. V. 11. N 2. P. 231–238.
 81. *Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G. et al.* Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham Study population // J. Nutr. 1996. V. 126. N 4. P. 1258S–1265S.
 82. *Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G. et al.* Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification // Public. Health Reviews. 2000. V. 28. N 1–4. P. 117–145.
 83. *Shastri S., Tyagi N., Hayden M.R., Tyagi S.C.* Proteomic analysis of homocysteine inhibition of microvascular endothelial cell angiogenesis // Cell. Molecul. Biol. (Noisy-le-Grand, France) 2004. V. 50. N 8. P. 931–937.

84. *Solberg H.E.* International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1987. V. 25. N 5. P. 337–342.
85. *Solberg H.E.* International Federation of Clinical Chemistry. Scientific committee, Clinical Section. Expert Panel on Theory of Reference Values and International Committee for Standardization in Haematology Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values // *Internation. J. Clin. Chemistr.* 1987. V. 165. N 1. P. 111–118.
86. *Spielhagen C.B.K., Krebs A., Wallaschofski H.* Reference values for thyroid function tests during pregnancy // *Labor. Med.* 2009. V. 33. N 1.
87. *Stampfer M. J., Malinow M.R.* Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? // *N. Engl. J. Med.* 1995. V. 332. N 5. P. 328–329.
88. *Strandberg T.E., Tilvis R.S.* C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly // *Arterioscler. Thrombos. Vascul. Biol.* 2000. V. 20. N 4. P. 1057–1060.
89. *Surks M.I., Goswami G., Daniels G.H.* The thyrotropin reference range should remain unchanged // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. N 9. P. 5489–5496.
90. *Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA.* 2004. V. 291. N 2. P. 228–238.
91. *Tawakol A., Omland T., Gerhard M.* Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans // *Circulat.* 1997. V. 95. N 5. P. 1119–1121.
92. *Toruner F., Altinova A.E., Karakoc A. et al.* Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism // *Advanc. Therapy.* 2008. V. 25. N 5. P. 430–437.
93. *Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. et al.* C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis // *Arterioscler. Thrombos. Vascul. Biol.* 2000. V. 20. N 9. P. 2094–2099.
94. *Turhan S., Sezer S., Erden G., Guctekin A. et al.* Plasma homocysteine concentrations and serum lipid profile as atherosclerotic risk factors in subclinical hypothyroidism // *Ann. Saudi Med.* 2008. V. 28. N 2. P. 96–101.
95. *Tyagi N., Moshal K.S., Lominadze D.* Homocysteine-dependent cardiac remodeling and endothelial-myocyte coupling in a 2 kidney, 1 clip Goldblatt hypertension mouse model // *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 2005. V. 83. N 7. P. 583–594.
96. *Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clin. Endocrinol.* 1995. V. 43. N 1. P. 55–68.
97. *Vanhaelst L., Neve P., Chailly P., Bastenie P. A.* Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema // *Lancet.* 1967. V. 2. N 7520. P. 800–802.
98. *Volzke H., Alte D., Kohlmann T. et al.* Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area // *Thyroid.* 2005. V. 15. N 3. P. 279–285.
99. *Volzke H., Robinson D.M., Schminke U. et al.* Thyroid function and carotid wall thickness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. N 5. P. 2145–2149.
100. *Volzke H., Robinson D.M., Spielhagen T. et al.* Are serum thyrotropin levels within the reference range associated with endothelial function? // *Eur. Heart J.* 2009. V. 30. N 2. P. 217–224.
101. *Walsh J.P., Ward L.C., Burke V. et al.* Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Mmetab.* 2006. V. 91. N 7. P. 2624–2630.
102. *Wang X.L., Duarte N., Cai H. et al.* Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital-based population // *Atheroscleros.* 1999. V. 146. N 1. P. 133–140.
103. *Wartofsky L., Dickey R.A.* The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. N 9. P. 5483–5488.
104. *Weir D.G., Scott J.M.* Homocysteine as a risk factor for cardiovascular and related disease: nutritional implications // *Nutrit. Research Reviews* 1998. V. 11. N 2. P. 311–338.
105. *Wekking E.M., Appelhof B.C., Fliers E. et al.* Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *European journal of endocrinology* // *Eur. Federat. Endocr. Societ.* 2005. V. 153. N 6. P. 747–753.
106. *Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E.* Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Eur. Heart J.* 2000. V. 21. N 19. PP. 1574–1583.
107. *Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J.* C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis // *Circulation* 2001. V. 103. N 9. P. 1194–1197.
108. *Верткин А.Л.* Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных // *Фарматека.* 2007. № 15. С. 10–14.
109. *Воронцов В.Л., Смирнова О.И.* Особенности течения атеросклероза у больных, страдающих гипотиреозом // *Клин. вестн.* 1997. № 2. С. 64–67.
110. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология / Учебник для студ. мед. вузов. М.: Медицина, 2000.
111. *Костюченко Г.И.* Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике / Пособие для врачей. М., 2003.
112. *Панченкова Л.А., Трошина Е.В., Юркова Т.Н.* Особенности кардиологического статуса больных ИБС с наличием субклинического гипотиреоза. Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. М., 1999. С. 39–41.
113. *Сеидова Г.Б.* С-реактивный белок и его связь с метаболическим синдромом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца у женщин в пре- и постменопаузе // *Вест. аритмол.* 2005. № 41. С. 47–50.
114. *Спиринов Н.Н., Александров Ю.К., Касаткина Е.Л.* Неврологические аспекты нарушения функции щитовидной железы. Ярославль: Редмер, 2007.
115. *Фадеев В.В.* Нормативы уровня ТТГ: нужны ли изменения? // *Клин. и эксперим. тиреолог.* 2004. № 3. С. 5–9.
116. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз / Руководство для врачей. М.: РКИ “Северо-пресс”, 2002. 216 с.