

ОБЗОРЫ

УДК 616.441-008.64-036.1-07-085-06]:616.1(045)

ЗНАЧИМОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА И ЕГО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В.В. Самитин – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, аспирант кафедры эндокринологии; **Т.И. Родионова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующая кафедрой эндокринологии, профессор, доктор медицинских наук. E-mail: rodionova777@mail.ru

В обзоре представлены современные сведения о влиянии субклинического гипотиреоза на морфологию и функциональное состояние миокарда и артериальных сосудов, а также некоторые классические и «новые» факторы риска атеросклероза. Обсуждается связанный с субклиническим гипотиреозом риск клинически значимых осложнений (сердечно-сосудистых, нарушений гемостаза и липидного обмена), а также данные об эффектах заместительной терапии субклинического гипотиреоза.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, левотироксин, заместительная терапия, сердечно-сосудистый риск.

THE SIGNIFICANCE OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND ITS SUBSTITUTIONAL THERAPY INFLUENCE ON DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

V.V. Samitin – Saratov State Medical University, Department of Endocrinology, Post-graduate; **T.I. Rodionova** – Saratov State Medical University, Head of Department of Endocrinology, Professor, Doctor of Medical Science. E-mail: rodionova777@mail.ru

This review presents the modern data concerning influence of subclinical hypothyroidism on morphology and functional state of myocardium and arterial vessels, traditional and “new” cardiovascular risk factors. The risk of clinically significant complications (cardiovascular diseases, disorders of hemostasis and changes in lipid exchange) connected with subclinical hypothyroidism is under research. The data on the effects of subclinical hypothyroidism substitutional therapy are highlighted in the work.

Key words: subclinical hypothyroidism, L-thyroxine, substitutional therapy, cardiovascular risk.

Представление о субклинических нарушениях функции щитовидной железы базируется на данных биохимических исследований: нормальные уровни свободного тироксина (fT_4) и общего или свободного трийодтиронина (T_3 или fT_3) сочетаются с пониженными значениями тиреотропного гормона (ТТГ) в случае субклинического тиреотоксикоза и с повышенными значениями ТТГ в случае субклинического гипотиреоза (СГ) [4, 10, 34]. В течение последних 30 лет, на фоне перехода на использование иммуноферментных методов второго поколения для определения ТТГ, нормальный диапазон значений ТТГ подвергался повторным обсуждениям и пересмотру [21, 28, 46]; верхняя граница нормы в настоящее время принята равной 4,0-4,5 мМЕ/л. Согласно решению комитета экспертов Американской медицинской ассоциации [40], пациентов с СГ целесообразно разделять в зависимости от диапазона ТТГ: с умеренно повышенным ТТГ (4,5-10 мМЕ/л) и более высокими

(>10 мМЕ/л) уровнями – с целью облегчения контроля за естественным течением заболевания и заместительной терапией.

Сердечно-сосудистая система (ССС) является одной из основных мишеней для тиреоидных гормонов [18]; таким образом, клиническая значимость СГ определяется последствиями дефицита действия гормонов щитовидной железы на уровне этой системы. Степень нарушений, наблюдаемых в ССС, зависит от выраженности гипотиреоза, однако наиболее частыми проявлениями у пациентов с гипотиреозом являются повышение периферической сосудистой резистентности, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка и снижение систолической функции сердца [6, 18], причем все эти изменения обратимы на фоне назначения заместительной терапии левотироксином. Повышенный риск развития атеросклероза у пациентов с недостаточностью тиреоидных гормонов подтвержден патологоанатомическими и

эпидемиологическими исследованиями и частично может быть объяснен гипехолестеринемией и повышением уровня ЛПНП, часто наблюдаемыми при гипотиреозе [7]. Более того, имеются данные [7] о том, что диастолическая гипертензия на фоне повышения периферической сосудистой резистентности, уплотнение стенок артерий, развитие эндотелиальной дисфункции, нарушение коагуляционного гемостаза и повышение уровня С-реактивного белка могут обуславливать повышение сердечно-сосудистого риска не только при манифестном гипотиреозе, но и при СГ.

Функция миокарда при СГ. Изолированная диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку в общей популяции она ассоциирована с повышением смертности [47]; кроме того, она может быть причиной снижения толерантности к физическим нагрузкам и развития диастолической сердечной недостаточности у лиц старших возрастных групп. Для исследования функции миокарда пациентов с СГ используются оценка диастолической и систолической функции в покое, а также нагрузочные тесты [35]; работы по оценке диастолической функции левого желудочка выполняли с использованием эхо-кардиографии и радиоизотопной вентрикулографии у молодых пациентов и пациентов среднего возраста с хроническим аутоиммунным тиреоидитом Хашимото и небольшим, но стабильным повышением ТТГ, в сравнении с контрольной группой лиц с эутиреозом [3, 19]. При СГ наблюдали признаки диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в виде удлинения периода изоволюметрической релаксации и нарушения наполнения левого желудочка. Согласно имеющимся данным [6], манифестный гипотиреоз способствует снижению экспрессии кальциевой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, что приводит к снижению обратного захвата кальция во время диастолы и, как следствие этого, к нарушению процесса релаксации миокарда. Предполагается [15], что подобный механизм лежит в основе диастолической дисфункции и при СГ.

В исследованиях систолической функции сердца у пациентов с СГ с использованием методики Weissler (параллельная регистрация ЭКГ, фонокардиограммы и каротидной пульсации) не было выявлено патологических изменений [25, 33], однако при использовании эхокардиографии [30, 19, 15] было подтверждено увеличение соотношения «время пресистола/время систолы левого желудочка». Таким образом, хотя сведения о поражении миокарда при СГ в настоящее время противоречивы, многие патологические изменения, характерные для манифестного гипотиреоза, подтверждены и при СГ, что позволяет предполагать наличие континуума морфологических и функциональных изменений миокарда по мере прогрессирования тиреоидной недостаточности [5].

Состояние сосудистой стенки при СГ. Подтвержден [11, 29] прямой релаксирующий эффект T_3 на гладкомышечные клетки сосудов, а также вызываемое им посредством усиления тканевого термогенеза снижение периферического сосудистого сопротивления. Манифестный гипотиреоз может быть фактором риска развития гипертензии; обратимая диастолическая гипертензия наблюдается у 20 – 40% таких пациентов [11]; ведущую роль при этом, как предполагается, играют повышение периферического сосу-

дистого сопротивления, увеличение жесткости артериальной стенки и развитие эндотелиальной дисфункции. Повышенный риск развития гипертензии также был выявлен и для пациентов с СГ [27]. В некоторых [22], но не во всех [15, 16], исследованиях было выявлено большее сосудистое сопротивление и большая величина среднего артериального давления у нормотензивных пациентов с СГ в сравнении с эутиреоидными лицами. Ripoli и соавторы [12] с использованием компьютерного магнитного резонанса у 30 пациентов с СГ (ТТГ $8,7 \pm 3,7$ мМе/л) и 20 здоровых обследуемых подтвердили повышение системного сосудистого сопротивления при СГ.

Снижение эластичности артерий может как предшествовать, так и развиваться на фоне ранних стадий атеросклеротического процесса, оказывая негативное влияние на функцию левого желудочка и перфузию коронарных сосудов, и является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. О повышении жесткости артерий при СГ свидетельствует больший градиент нарастания давления в центральном сосуде во время систолы в сравнении с эутиреоидным контролем [36]. Скорость распространения пульсовой волны также тесно связана с жесткостью стенки артерии и является фактором сердечно-сосудистого риска. Плече-лодыжечная скорость пульсовой волны, являющаяся предиктором атеросклероза коронарных артерий, исследовалась как при манифестном гипотиреозе, так и при СГ, причем для обеих групп пациентов были получены повышенные значения [2], более того, показатели скорости распространения пульсовой волны и жесткости артериальной стенки были выше в группе СГ, чем в контрольной группе без патологии щитовидной железы.

Исследование функции эндотелия при СГ было выполнено Taddei и соавторами [26], определявшими степень дилатационного ответа на введение ацетилхолина (который является медиатором эндотелий-зависимой вазодилатации) до и после инфузии N-монометил-L-аргинина (LMMNA), угнетающего продукцию NO, у пациентов с СГ. Эндотелийзависимая вазодилатация была значительно снижена у пациентов с СГ в сравнении с контролем, причем введение LMMNA не оказывало на нее дополнительного эффекта, что позволило сделать вывод об опосредованности эндотелиальной дисфункции дефектом синтеза NO. Текущие данные позволяют предполагать, что у пациентов с СГ на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита хроническое низкоинтенсивное воспаление может способствовать угнетению продукции NO по ЦОГ-2-зависимому пути и, тем самым, развитию эндотелиальной дисфункции.

Соотношение толщины интимы и медики сонных артерий используется для ранней диагностики атеросклероза и поражения коронарных артерий. Повышение этого соотношения было отмечено у пациентов с СГ при сравнении с контрольной группой, сопоставимой по возрасту и полу [17]. Кроме того, в этом исследовании у группы СГ были отмечены более высокие уровни общего холестерина, ЛПНП и Apo-B, а также более высокое среднее значение индекса массы тела, которое позитивно коррелировало с уровнем ТТГ.

Оценивая совокупность приведенных данных, можно заключить, что СГ способен потенциально повысить риск развития атеросклероза и ишемичес-

кой болезни сердца, вызывая увеличение жесткости сосудистой стенки, развитие эндотелиальной дисфункции и повышение системного сосудистого сопротивления.

Обмен липидов при СГ. Взаимосвязь между СГ и состоянием липидного обмена остается во многом неясной. В нескольких исследованиях с перекрестным анализом данных были отмечены повышение уровня общего холестерина (ХС) и ЛПНП, повышение уровня окисленных ЛПНП [14] и противоречивые данные об изменении уровня ЛПВП [31, 8]. Большая выраженность нарушений липидного спектра наблюдалась у пациентов с СГ при уровне ТТГ > 10 мМЕ/л, в особенности у курильщиков.

Ассоциации СГ с уровнями ХС и ЛПНП изучались в нескольких крупных популяционных исследованиях. В Викгемском исследовании [32] не было обнаружено связи СГ с гиперхолестеринемией, а в исследовании NHANES III [24] средний уровень ХС и частота повышенных значений ХС были выше у обследованных с СГ (ТТГ 6,7 – 14,9 мМЕ/л), при этом не было достоверных различий с эутиреоидными лицами в уровнях ЛПВП и ЛПНП. Однако при учете поправок на возраст, пол, расовую принадлежность и применение гиполлипидемических препаратов связь СГ с повышением уровня ХС не была подтверждена. В Роттердамском исследовании уровень ХС был ниже у пациентов с СГ в сравнении со здоровыми женщинами. В Мексиканском исследовании здоровья пожилых лиц [37] отсутствовали различия в уровне ХС, ЛПНП и триглицеридов (ТГ) у пациентов с ТТГ менее 4,6 мМЕ/л и ТТГ в диапазоне от 4,7 до 10 мМЕ/л; уровни ЛПНП и ЛПВП были выше у женщин с ТТГ, превышавшим 10 мМЕ/л, но разница с эутиреоидными пациентами оказалась статистически не достоверной. В Датском исследовании СГ (точка разделения ТТГ 3,7 мМЕ/л) был связан с высокими концентрациями ТГ и С-реактивного белка. Еще одно популяционное исследование [44] подтвердило (хотя и с пограничным уровнем значимости после вынесения поправки на возраст и пол) больший уровень ХС у пациентов с СГ; кроме того, у лиц с ТТГ > 10 мМЕ/л было достоверно выше уровень ЛПНП. У лиц средней возрастной группы повышение ТТГ на 1 мМЕ/л связано с увеличением ХС на 3,5 мг/дл (0,09 ммоль/л) для женщин и на 6,2 мг/л (0,16 ммоль/л) для мужчин [43], при этом до 0,5 ммоль/л от общего уровня ХС может быть объяснено наличием СГ.

В целом, данные о влиянии СГ на липидные фракции крови в настоящее время противоречивы, что, возможно, объясняется неоднородностью обследованных контингентов пациентов (причины развития СГ, возрастной, половой и расовой состав); кроме того, курение и наличие инсулинорезистентности могут опосредовать эффекты СГ по отношению к липидному профилю.

СГ и «современные» факторы риска атеросклероза. «Новые» факторы риска атеросклероза, такие как гомоцистеин, С-реактивный белок, фибриноген, фактор Виллбранда, фактор VIII, липопротеин (а) и другие, связаны с повышенной вероятностью развития ишемической болезни сердца. Большинство исследований связи СГ и липопротеина (а) дали отрицательный результат; повышение уровня липопротеина (а) было выявлено только при уровне ТТГ более 12 мМЕ/л [42], а также у находящихся в постменопаузе женщин с СГ – вне зависимости от уровня ТТГ.

По данным нескольких исследований типа «случай-контроль», уровень гомоцистеина достоверно не различался между группами СГ и контроля.

При СГ определяются нарушения свертывающей системы крови, способные вызвать развитие сердечно-сосудистых осложнений. Имеются данные как о повышенной, так и о сниженной способности тромбоцитов к адгезии, а также об изменениях коагуляционного звена гемостаза у пациентов с СГ. На выраженность изменений гемостаза влияет выраженность гипотиреоза. В исследовании, сравнивающем умеренный (ТТГ 10 – 50 мМЕ/л) и декомпенсированный (ТТГ > 50 мМЕ/л) гипотиреоз с эутиреоидным контролем [9], у женщин с умеренным гипотиреозом наблюдали снижение фибринолитической активности и меньшие уровни D-димера, более высокую активность альфа-2-антиплазмина и более высокие уровни тканевого ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Кроме того, активность фактора VII была выше у пациентов с СГ в сравнении с контролем, что отражает тенденцию к гиперкоагуляции при СГ. Общая фибринолитическая активность была достоверно ниже при СГ, чем в группе контроля, в исследовании Guldiken [20]. В пятом исследовании в городе Тромсо данные 83 пациентов с уровнем ТТГ 3,5 – 10,0 мМЕ/л сопоставляли с результатами анализов 249 сравнимых по полу и возрасту лиц контрольной группы; при этом не было выявлено достоверных различий по факторам гемостаза, однако уровень фактора VIIa был на 10% ниже в группе СГ ($p=0,055$), а при построении множественной регрессионной модели ТТГ оказался значимым отрицательным предиктором уровня фактора VIIa. Таким образом, является обоснованным предположение об участии тиреоидных гормонов в поддержании баланса коагуляции и фибринолиза, однако для уточнения характера их эффектов и стадийности нарушений по мере усугубления тиреоидной недостаточности требуются дальнейшие исследования.

С-реактивный белок (СРБ), определенный высокочувствительным методом, является признанным фактором повышенного кардиоваскулярного риска. СРБ был существенно повышен при СГ и служил фактором сердечно-сосудистого риска для мужчин в возрасте до 50 лет (отношение шансов 3,4 в сравнении с группой здоровых) в исследовании [38]. В работе Tuzcu и соавторов [39] было показано, что СГ сопровождается повышением как СРБ, так и уровня инсулина в сравнении с эутиреоидным контролем, и имеется положительная корреляция этих параметров у лиц с СГ. Эти данные поддерживают гипотезу о том, что повышение СРБ как проявление минимального по активности воспалительного процесса может быть ассоциировано с гиперинсулинемией натошак и предшествовать развитию инсулинорезистентности у пациентов с СГ. Однако исследование биохимических образцов, полученных в рамках крупного исследования NHANES, не выявило различий по СРБ между лицами с эутиреозом и СГ [23].

Хотя в целом данные о взаимосвязи СГ с «новыми» факторами риска атеросклероза в настоящее время противоречивы, результаты достаточно большого количества исследований свидетельствуют о повышении уровня СРБ и наличии изменений в системе гемостаза у пациентов с СГ. Что касается гипергомоцистеинемии, то, несмотря на то, что она является важным фактором риска при манифестном ги-

потиреозе, ее присутствие и значение при СГ в настоящий момент не доказаны.

Заместительная терапия СГ и факторы сердечно-сосудистого риска. Существенными ограничениями трактовки результатов исследований, посвященных заместительной терапии СГ, являются небольшое количество включенных в них пациентов, различная продолжительность наблюдения, разные целевые значения ТТГ, а также малое число рандомизированных плацебо-контролируемых вмешательств. В мета-анализ Н. Villar [45] были включены 12 статей из 2513, посвященных этой теме и отобранных системами MEDLINE и EMBASE. Анализировались данные 350 пациентов, в большинстве – женского пола; в 9 исследованиях средний возраст пациентов составлял 35 лет, в 3 исследованиях пациенты были старше 50 лет. По результатам анализа авторами был сделан вывод о том, что назначение левотироксина (LT_4) при СГ не изменяет выраженности симптомов СГ, качества жизни пациентов, не оказывает влияния на концентрацию ХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ плазмы крови и на функцию миокарда. Тем не менее в нескольких рандомизированных исследованиях получены сведения о положительных эффектах терапии СГ. Улучшение диастолической функции за счет уменьшения времени изоволюметрической релаксации левого желудочка было отмечено в исследовании [16]. Несколько работ [13, 16, 19] продемонстрировали улучшение систолической функции за счет сокращения отношения «время пресистола/время систолы левого желудочка» на фоне назначения LT_4 . При этом, хотя в исследованиях [16, 26] не было подтверждено уменьшение периферического сосудистого сопротивления при использовании LT_4 , есть данные о позитивном влиянии терапии СГ на функцию эндотелия [41].

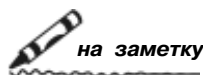
В целом лечение СГ остается задачей, не имеющей общего решения [1] и требующей в случае каждого пациента тщательного анализа соотношения возможных пользы и риска. С учетом умеренной выраженности изменений, которые претерпевает ССС при СГ, необходимы продолжительные исследования на больших группах пациентов, которые позволят оценить прогноз СГ для развития сердечно-сосудистой патологии по конечным точкам.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. American Association of Clinical Endocrinologists; American Thyroid Association; The Endocrine Society Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society / H. Gharib, R.M. Tuttle, H.J. Baskin et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 581-585.
2. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism / A.G. Dagher, J.P. Lekakis, T.G. Papaioannou et al. // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 103. – P. 1-6.
3. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy / G. Brenta, L.A. Mutti, M. Schnitman et al. // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 1327-1330.
4. Ayala, A.R. When to treat mild hypothyroidism / A.R. Ayala, M.D. Danese, P.W. Ladenson // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2000. – Vol. 29. – P. 399-415.
5. Biondi, B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D. S. Cooper // *Endocrine Reviews.* – 2008 Feb, 29. – P. 76 - 131.
6. Biondi, B. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease / B. Biondi, I. Klein // *Endocrine.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1-13.

7. Cappola, A.R. Hypothyroidism and atherosclerosis / A.R. Cappola, P.W. Ladenson // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2438-44.
8. Caraccio, N. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study / N. Caraccio, E. Ferranini, F. Monzani // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1533-1538.
9. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism / R. Chadarevian, E. Bruckert, L. Leenhardt et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 732-737.
10. Cooper, D.S. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism / D.S. Cooper // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 260-265.
11. Danzi, S. Thyroid hormone and blood pressure regulation / S. Danzi, I. Klein // *Curr Hypertens.* – 2003. – P. 513-520.
12. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study / A. Ripoli, A. Pingitore, B. Favilli et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 439-445.
13. Double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism / E. Nystrom, K. Caidahl, G. Fager et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1988. – Vol. 29. – P. 63-67.
14. Duntas, L.H. Circulating levels of oxidized lowdensity lipoprotein in overt and mild hypothyroidism / L.H. Duntas, E. Mantzou, D.A. Koutras // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 1003-1007.
15. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism / F. Aghini-Lombardi, V. Di Bello, E. Talini, A. Di Cori et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2006, Jul;155(1). P.3-9.
16. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study / F. Monzani, V. Di Bello, N. Caraccio et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1110-1115.
17. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study / F. Monzani, N. Caraccio, M. Kozakowa et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2099-2106.
18. Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System / S. Fazio, E.A. Palmieri, G. Lombardi, B. Biondi // *Recent Prog Horm Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 31-50.
19. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function / M. Yazici, S. Gorgulu, y. Sertbas et al. // *Int J Cardiol.* – 2004. – Vol. 95. – P. 135-143.
20. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism / S. Guldiken, M. Demir, B. Turgut et al. // *Endocr J.* – 2005. – Vol. 52. – P. 363-367.
21. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease / Z. Baloch, P. Carayon, B. Conte-Devolx et al. // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13. – P. 123-126.
22. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism / J. Faber, L. Petersen, N. Wiinberg et al. // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 319-324.
23. Hueston, W.J. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism / W.J. Hueston, D.E. King, M.E. Geesey // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2005. – Vol. 63. – P. 582-587.
24. Hueston, W.J. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia / W.J. Hueston, W.S. Pearson // *Ann Fam Med.* – 2004. – Vol. 2. – P. 351-355.
25. Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism / J. Foldes, M. Istvanfy, H. Halmagyi et al. // *Acta Med Hung.* – 1987. – Vol. 44. – P. 337-347.
26. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3731-3737.

27. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism / T. Nagasaki, M. Inaba, Y. Kumeda et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 154-158.
28. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? / G. Brabant, P. Beck-Peccoz, B. Jarzab et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 633-637.
29. Klein, I. Thyroid hormone. Targeting the vascular smooth muscle cell / I. Klein, K. Ojamaa // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 260-261.
30. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler / G. Vitale, M. Galderisi, G.A. Lupoli et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4350-4355.
31. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? / Z. Efstathiadou, S. Bitsis, H.J. Milionis et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2001. – Vol. 145. – P. 705-710.
32. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure / W.M. Tunbridge, D.C. Evered, R. Hall et al. // *Clin Endocrinol.* – 1977. – Vol. 7. – P. 495-508.
33. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues / J.J. Staub, B.U. Althaus, H. Engler et al. // *Am J Med.* – 1992. – Vol. 92. – P. 631-642.
34. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options / B. Biondi, E.A. Palmieri, M. Klain et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152. – P. 1-9.
35. Subclinical hypothyroidism and cardiac function / B. Biondi, E.A. Palmieri, G. Lombardi, S. Fazio // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 505-510.
36. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness and myocardial reserve / P.J.D. Owen, C. Rajiv, D. Vinereanu et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 9. – P. 2126-2132.
37. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community / R.D. Lindeman, D.S. Schade, A. LaRue et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 1999. – Vol. 47. – P. 703-709.
38. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years / J. Kvetny, P.E. Heldgaard, E.M. Bladbjerg, J. Gram // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2004. – Vol. 61. – P. 232-238.
39. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia / A. Tuzcu, M. Bahceci, D. Gokalp et al. // *Endocr J.* – 2005. – Vol. 52. – P. 89-94.
40. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management / M.I. Surks, E. Ortiz, G.H. Daniels et al. // *JAMA* – 2004. – Vol. 291. – P. 228-238.
41. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial / S. Razvi, L. Ingoe, G. Keeka et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1715-23.
42. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic / V. Tsimihodimos, E. Bairaktari, C. Tzallas et al. // *Thyroid.* – 1999. – Vol. 9. – P. 365-368.
43. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? / A.J. Bindels, R.G. Westendorp, M. Frolich et al. // *Clin Endocrinol.* – 1999. – Vol. 50. – P. 217-220.
44. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study / J.P. Walsh, A.P. Bremner, M.K. Bulsara et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2005. – Vol. 63. – P. 670-675.
45. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism / H.C. Villar, H. Saconato, O. Valente, A.N. Atallah // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007;(3):CD003419.
46. Wartofsky, L. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling / L. Wartofsky, R.A. Dickey // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5483-5488.
47. Zile, M.R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment / M.R. Zile, D.L. Brutsaert // *Circulation.* – 2002. – 26;105:1503-8.



Сотрудниками Саратовского государственного медицинского университета получены патенты:

1. № 2332936 Способ хирургического лечения аневризмы брюшной аорты / Р. З. Лосев, И. А. Салов, В. И. Тома, А.Н. Куликова.
2. № 68883 Устройство для остановки маточного кровотечения / И. А. Салов, Л. В. Лысенко, И. Е. Рогожина, Д. В. Маршалов, М. Н. Ширлева.
3. № 2338998 Способ лазерного видеоизмерения рельефа поверхности / Д. А. Усанов, В. Н. Николенко, А. В. Скрипаль, Н. А. Галактионова, С. Ю. Добдин.