

Левкина Е.Г.¹, Чистилина А.Н.², Петрова Ю.А.³

Структура факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у жителей средней йодной эндемии в зависимости от уровня концентрации тиреотропного гормона

1-Территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Тюменской области, г. Тюмень; 2-ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет-Минздрава России, г. Тюмень; 3 - ФГБОУ Тюменский государственный нефтегазовый университет, г. Тюмень

Levkina E.G., Chistilina A.N., Petrova Y.A.

Non-infectious diseases risk factors prevalence in medium iodine endemia population in dependence on thyroid hormone plasma level

Резюме

Цель исследования. Изучить структуру факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у жителей средней йодной эндемии (на примере Юга Тюменской области) в зависимости от уровня концентрации тиреотропного гормона. Материалы и методы. Проведено скрининговое обследование 1203 жителей Юга Тюменской области, 229 мужчин (19,1%) и 974 женщин (80,9%). Возраст от 25 до 64 лет, медиана – 54 года (48-60) лет. Результаты: В 87% случаев концентрация ТТГ находится в пределах референсного диапазона (0,4-4,0 мЕд/л), в том числе у 58% регистрируется низконормальное содержание и у 29% высоко нормальное содержание. Сравнительный анализ показал, что высоко нормальное содержание ТТГ, при отсутствии ожирения ассоциируется с увеличением относительного риска выявления дислипидемии в 2,5 раза, артериальной гипертензии в 1,72 раза и гиперлипидемии в 1,6 раза, тогда как при наличии ожирения прогностическое значение уровня ТТГ характеризуется только увеличением ОР дислипидемии в 1,7 раза. Заключение: У жителей средней йодной эндемии частота дисфункции щитовидной железы находится на уровне среднемировых значений (9%), в группе высоко нормальным уровнем (2,1-4,0 мЕд/л) ТТГ регистрируются выраженные сдвиги свидетельствующие о создании условий для ускорения формирования хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания, фактор риска, дисфункция щитовидной железы, ТТГ

Summary

Aim. To investigate non-infectious diseases risk factors prevalence in medium iodine endemia population in dependence on thyroid hormone plasma level. Materials and methods. We investigated 1203 inhabitants of the South of Tyumen region, 229 men (19.1%), and 974 women (80.9%), aged from 25 to 64 years old, mediana - 54 (48-60). Results. in 87% of cases TSH level is in the reference range (0.4-4.0 mU/l), including 58%, who have low normal level and 29% high normal level. 9.3% have raised TSH plasma level. Comparative analysis showed that high normal level of TSG in patients with no obesity is associated with 2.5- fold dyslipidemia incidence, 1.72-fold AH-incidence, 1.6-fold hyperlipidemia incidence. While in patients with obesity prognostic level of TSH is associated only with 1.7 – fold increase of OR dyslipidemia. Conclusion. Thyroid dysfunction in the population of medium iodine endemia is equal to worldwide average range (9%). In the group of patients with TSH high-normal level (2.1-4.0 U/L) very marked disorders are found, that contribute to non-infectious diseases development.

Keywords: chronic noncommunicable diseases, risk factors, thyroid dysfunction, thyroid stimulating hormone

Введение

На данный момент во всех экономически развитых странах хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) составляют львиную долю причин смертности, и что еще более важно, причин снижающих продолжительность жизни. К традиционным факторам риска (ФР) развития ХНИЗ относятся такие поведенческие показатели, как

курение, избыточное потребление алкоголя, неправильное питание и низкий уровень физической активности (НФА). Данные поведенческие факторы риска детерминируют перестройку метаболизма с формированием таких нарушений, как артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела, ожирение и дислипидемия, которые рассматриваются как физиологические (метаболические) ФР [1-3].

В этом аспекте медико-социальное значение дисфункции щитовидной железы связано с выявленным отрицательным влиянием данной патологии на сердечно-сосудистую систему [4]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой частоте развития атеросклеротических изменений в сосудах на фоне превышающего референсные границы содержания тиреотропного гормона (ТТГ). Некоторые исследования показывают, что риск развития атеросклероза аорты уже при субклиническом гипотиреозе увеличивается в 1,7 раза, инфаркта миокарда - в 2,3 раза [5]. И несмотря на это, дисфункция щитовидной железы, наряду с неалкогольной жировой болезнью печени [6], до сих пор является одним из недооцененных, модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Особую актуальность данная проблема приобретает на эндемичных йододефицитных территориях проживания населения [7], куда относится и Тюменская область.

Цель исследования - изучить структуру факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний у жителей средней йодной эндемии (на примере Юга Тюменской области) в зависимости от уровня концентрации тиреотропного гормона.

Материалы и методы

Обследовано 1203 жителя Юга Тюменской области, среди обследованной когорты 229 мужчин (19,03%) и 974 женщин (80,97%). Возраст обследованных колебался от 25 до 64 лет, медиана - 54 года интерквартильный размах от 48 лет до 60 лет.

Антропометрические исследования включали измерение массы тела (кг), роста (м), окружности талии (см), окружность бедер (см) и их соотношения, а также вычисление индекса массы тела (ИМТ; кг/м²). Взятие крови осуществлялось из локтевой вены натощак, за нормальный уровень концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) принимался принятый в настоящее время референсный диапазон ТТГ 0,4-4 мЕд/л. В группу с низко нормальным уровнем ТТГ были отнесены пациенты с концентрацией ТТГ 0,4-2,0 мЕд/л и в крупную с высоко нормальными значениями пациенты с концентрацией ТТГ 2,1-4,0 мЕд/л. Таким образом, по результатам скрининга были сформированы следующие группы: 1-я группа - концентрация ТТГ < 0,4 мЕд/л, 2-я группа - 0,4-2 мЕд/л, 3-я группа - 2,1-4 мЕд/л и 4-я группа > 4 мЕд/л.

Критерии наличия биологических факторов риска: ожирение - индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; повышение уровня артериального давления - средний уровень артериального давления (на правой и левой верхней конечности, после 2-х кратного измерения) АД_{сис} ≥ 140 мм.рт.ст., АД_{диаст} ≥ 90 мм.рт.ст.; дислипидемия - повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или специфическое лечение этой липидной аномалии и/или снижение содержания ХС ЛПВП (<1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин) или специфическое лечение этой липидной аномалии; гипергликемия - глюкоза в плазме крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л. Наличие поведенческих ФР определялось путем заполнения опросника,

минимально необходимый уровень потребления овощей и фруктов составлял 400 г/сут, минимальный уровень ходьбы ≥ 30 мин/сут.

Протокол исследования составлен с учетом требований Хельсинской декларации, все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием программы STATISTICA 10. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и значений 25-75 перцентиля. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в трех и более группах и преодоления проблемы множественных сравнений использовался непараметрический критерий Kruskal-Wallis, для качественных признаков различия установлены методом χ^2 .

Результаты и обсуждение

Обнаружено, что в обследованной когорте низкая концентрация ТТГ (<0,4 мЕд/л) регистрировалась у 40 пациентов (3,32%), в том числе у 4 мужчин (10%) и 36 женщин (90%), медиана его содержания в данной группе составила 0,12 (0,02-0,19) мЕд/л. На фоне чего, повышенная концентрация ТТГ (>4 мЕд/л) отмечена у 112 пациентов (9,31%) в том числе у 12 мужчин (10,7%) и у 100 женщин (89,3%), медиана (Q1-Q3) в данной группе составила 5,18 (4,69-6,46) мЕд/л.

У основной массы обследованных - 58,43% (703/1203) отмечено низко нормальное содержание ТТГ, медиана его концентрации в данной группе составила - 1,32 (0,96-1,65) мЕд/л. Количество мужчин в данной группе 152 человека (21,6%) и женщин 551 (78,4%). В группе с высоко нормальным содержанием ТТГ медиана концентрации составила 2,59 (2,26-3,04) мЕд/л, доля данных пациентов в общем количестве обследованных составила 28,9% (348/1203), в том числе 61 мужчина (17,5%) и 287 женщин (82,5%).

При исследовании возраста пациентов установлено, что в 1-й группе медиана составила 50,5 (43-57) лет, во 2-й группе 53 (42-60) года, в 3-й группе - 56 (50-62) лет и в 4-й группе - 54,5 (51,5-59,5), различия статистически значимы ($p=0,0001$).

Сравнительный анализ антропометрических параметров с использованием Kruskal-Wallistest представлен в таблице 1, установлено наличие статистически значимых различий между группами по таким параметрам, как масса тела ($p=0,0001$), ИМТ ($p=0,0119$) ОТ ($p=0,0001$) и соотношения ОТ/ОБ ($p=0,0105$). Медиана значений ИМТ была более 30 кг/м² в группе пациентов с высоко нормальным и высоким содержанием ТТГ.

На фоне этого отмечены различия и в содержании глюкозы, креатинина и С-реактивного белка (СРБ), максимальные уровни которых также зафиксированы у пациентов с уровнем ТТГ более 4 мЕд/л (таблица 1). При этом статистически значимых различий в скорости клубочковой фильтрации (СКФ) получено не было ($p=0,1414$).

При оценке содержания фибриногена (ФГ) также отмечены статистически значимые различия между

Таблица 1. Антропометрические параметры и некоторые биохимические константы, в зависимости от уровня тиреотропного гормона Me (Q1-Q3)

Показатель	1 группа (n=40)	2 группа (n=703)	3 группа (n=348)	4 группа (n=112)	Kruskal-Wallistest
Масса тела, кг	69,5 (61,5-94,2)	78,3 (68,2-86,9)	80 (68,3-93,2)	81,1 (69,6-88,7)	p=0,0001
ИМТ, кг/м ²	27,76 (23,8-35,2)	28,69 (25,4-32,8)	30,59 (26,8-34,3)	30,20 (25,9-33,2)	p=0,0119
ОТ, см	77,1 (66,5-103)	83 (70-92,5)	87,5 (72-96,5)	81,5 (71-94,5)	p=0,0001
ОТ/ОБ, у.е.	0,8 (0,71-0,92)	0,82 (0,75-0,93)	0,84 (0,74-0,93)	0,8 (0,7-0,89)	p=0,0105
Глюкоза, ммоль/л	5,05 (4,65-5,55)	5,17 (4,72-5,63)	5,21 (4,93-5,81)	5,3 (4,71-5,63)	p=0,0020
Креатинин, ммоль/л	67,05 (60,3-71,8)	69,9 (64,9-76,6)	70,1 (64,6-78)	72,2 (65,8-74,3)	p=0,0007
СКФ*, мл/мин	132,13 (107,8-138,9)	117,95 (98,1-135,9)	114,93 (94,7-140,02)	114,38 (90,6-137,4)	p=0,1414
Мочевая кислота, ммоль/л	0,22 0,19 0,27	0,28 0,23 0,34	0,30 0,25 0,36	0,31 0,25 0,36	p=0,0001
СРБ	1,37 (0,77-1,78)	1,53 (0,77-2,71)	1,88 (1-3,83)	2,37 (1,09-4,09)	p=0,0001
ФГ, г/л	4,49 (2,61-4,71)	3,85 (3,22-4,99)	3,74 (2,78-4,73)	3,59 (3,17-4,27)	p=0,0017

Примечание: * СКФ – скорость клубочковой фильтрации, значение получено расчетным путем по формуле Кокрофта-Голта.

Таблица 2. Характеристика параметров липидного профиля, в зависимости от уровня тиреотропного гормона Me (Q1-Q3)

Показатель	1 группа (n=40)	2 группа (n=703)	3 группа (n=348)	4 группа (n=112)	Kruskal-Wallistest
Холестерин, ммоль/л	5,07 (3,93-6,22)	5,25 (4,45-6,11)	5,43 (4,77-6,05)	5,63 (4,47-6,02)	p=0,10
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,27-1,88)	1,5 (1,31-1,78)	1,45 (1,25-1,61)	1,48 (1,21-1,71)	p=0,0013
ЛП-а, мг/дл	5,2 (3,4-23)	11,6 (6,5-34,9)	12,7 (6,2-28,1)	11,3 (5,45-29,3)	p=0,0000
ЛПНП, ммоль/л	2,51 (2,26-3,6)	3,52 (2,75-4,18)	3,78 (3,02-4,35)	3,75 (2,85-4,17)	p=0,0003
ТГ, ммоль/л	0,97 0,8-1,75	1,07 0,8-1,54	1,39 0,88-1,98	1,53 0,98-1,86	p=0,0000
АпоА ₁ , г/л	1,51 1,2-1,92	1,52 1,33-1,7	1,49 1,34-1,72	1,43 1,25-1,69	p=0,59
АпоВ, г/л	0,97 0,9-1,05	1,08 0,88-1,25	1,16 0,9-1,33	1,15 0,91-1,35	p=0,0001

группами (p=0,0017). Однако в противоположность описанным выше изменениям, с ростом концентрации ТТГ в исследуемых группах медиана концентрации ФГ прогрессивно снижается, с максимальным содержанием - 4,49 (2,61-4,71) г/л в 1-й группе.

Анализ липидного профиля (таблица 2) показал статистически значимые различия между группами по таким параметрам, как содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды-альфа (ЛП-а), липопротеиде низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ) и АпоВ с более высокими параметрами в группах с высоко нормальным и высоким содержанием ТТГ. На фоне этого, значимых различий в концентрации холестерина (p=0,10) и АпоА₁ (p=0,59) получено не было. Указанные изменения привели отчетливому росту коэффициента атерогенности (КА) и соотношения АпоВ/

АпоА₁ параллельно росту содержания ТТГ (рисунок 2), максимальные значения КА отмечены в группе пациентов в пределах референсного диапазона (2,1-4 мЕд/л).

Сравнительный анализ структуры метаболических и поведенческих ФР хронических неинфекционных заболеваний, в зависимости от уровня тиреотропного гормона представлен в таблице 3. Для расчета относительного риска выявления биологических ФР ХНИЗ у пациентов с высоко нормальным содержанием ТТГ, относительно лиц с низко нормальным уровнем (рисунок 3) в зависимости от наличия ожирения, из анализа исключались респонденты уровнем ТТГ < 0,4 мЕд/л и > 4 мЕд/л. Таким образом анализировались данные 1051 пациентов, в том числе 578 с нормальной и избыточной массой тела и 473 с наличием ожирения (ИМТ≥30 кг/м²).

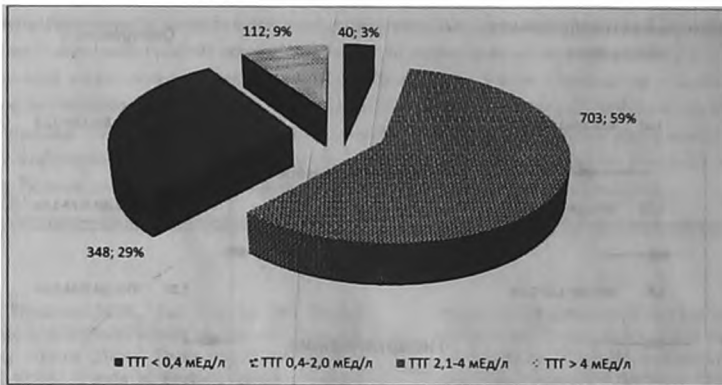


Рисунок 1. Структура обследованной когорты по содержанию тиреотропного гормона.

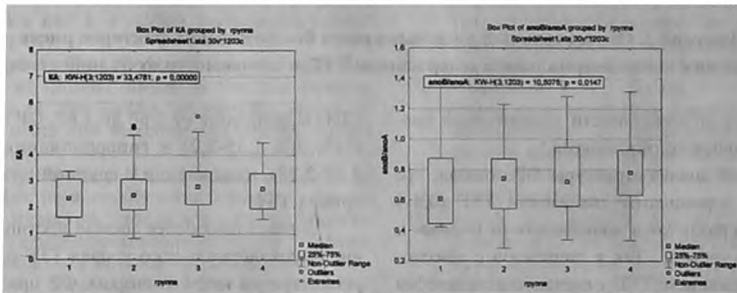


Рисунок 2. Медиана (интерквартильный размах) коэффициента атерогенности (КА) и соотношения ApoB/ApoA1, в зависимости от содержания тиреотропного гормона.

Выявленное у 9,3% обследованных жителей средней йодной эндемии повышение концентрации ТТГ (112/1203) соответствует среднемировым данным о распространенности субклинического гипотериоза, частота которого, в популяции, достигает 6-17% [8]. При этом количество мужчин с содержанием ТТГ более 4 мЕд/л составило 5,24% (12/229) от всех обследованных мужчин, тогда как среди женщин аналогичные изменения регистрировались в 2 раза чаще, и составили 10,26% (100/974). При этом, некоторые исследования показывают значительно меньшую (1-2%) частоту субклинического гипотериоза

Выявленная ассоциация роста концентрации ТТГ с такими маркерами атерогенеза как атерогенные фракции липидов и их транспортных белков согласуются с результатами исследования HUNT [9]. Аналогичные результаты, в свое время, позволили A. Guzzo предположить, что полученные им результаты могут быть рассмотрены как один из весомых доводов в пользу изменения существующих нормативов референсного интервала уровня ТТГ [10]. Следует отметить, что по нашим данным, максимальные значения КА отмечены у пациентов с высоконормальными показателями концентрации ТТГ, что свидетельствует о формировании атерогенных сдвигов

Таблица 3. Структура метаболических и поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, в зависимости от уровня тиреотропного гормона

Показатель	1 группа (n=40)		2 группа (n=703)		3 группа (n=348)		4 группа (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ожирение	16	40,0	269	38,3	204*	58,6	60	53,6
АГ	3	7,5	254	36,1	168*	48,3	64	57,1
Дислипидемия	8	20,0	117	16,6	128*	36,8	32	28,6
Гипергликемия	7	17,5	130	18,5	101*	29,0	29	25,9
НФА	18	45,0	354	50,4	198*	56,9	64	57,1
Недостаточное потребление овощей	15	37,5	312	44,4	167	48,0	55	49,1
Курение	8	20,0	118	16,8	54	15,5	22	19,6
Избыточное потребление алкоголя	6	15,0	107	15,2	47	13,5	13	11,6

Примечание: * - $p < 0,05$ уровень значимости критерия χ^2 (Chi-square) в сравнении с аналогичными параметрами 2-й группы.

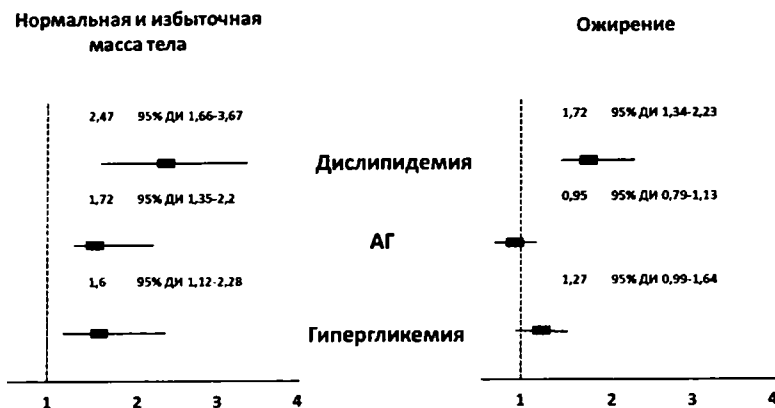


Рисунок 3. Относительный риск выявления биологических факторов риска у пациентов с высоконормальным содержанием ТГГ, в зависимости от наличия ожирения.

липидного профиля до возможности лабораторной диагностики субклинического гипотериоза.

Сравнительный анализ структуры ФР показал, что даже в группе с нормальным диапазоном ТГГ (0,4-4 мЕд/л) отмечаются различия в зависимости от высоко- и низконормального уровня. Так у пациентов с высоконормальным содержанием ТГГ отмечен статистически значимо более высокий процент регистрации ожирения (Chi-square - 38,97; $p=0,0000$), АГ (Chi-square - 14,29; $p=0,0002$), дислипидемии (Chi-square - 52,81; $p=0,0000$) и гипергликемии (Chi-square - 15,05; $p=0,0001$). Тогда как по доле пациентов с поведенческими ФР значимые различия отмечались только по доле курильщиков (Chi-square - 3,99; $p=0,0457$).

Наиболее выраженные различия регистрировались по количеству респондентов с дислипидемией, количество которых в группе с низконормальным уровнем ТГГ составляло 16,6%, тогда как в группе с высоконормальным уровнем - 36,8%.

Одной из причин объясняющих рост боли пациентов с биологическими ФР у пациентов 3-й группы несомненно является более старший возраст (медиана 56 лет, во 2-й группе - 53 года) и то обстоятельство, что непосредственно ожирение у пациентов 2-й группы регистрировалось в 38,3% случаев, тогда как в группе с высоконормальным уровнем ТГГ наличие ожирения отмечалось уже у 58,6%.

Однако независимый вклад формирующейся дисфункции щитовидной железы, которая по данным литературы ассоциируется с нарушением сократительной способности миокарда, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом и высокой сердечно-сосудистой смертностью [11, 12, 13], у жителей средней йодной эндемии подтверждается анализом относительного риска выявления биологических ФР. Установлено, что в группе с нормальной и избыточной массой тела с высоконормальным уровнем ТГГ относительный риск (ОР) выявления дислипидемии составляет 2,47 при 95% доверительном интервале

(ДИ) в диапазоне от 1,66 до 3,67, ОР наличия АГ 1,72 (95% ДИ 1,35-2,2) и гиперлипидемии 1,6 (95% ДИ 1,12-2,28), в сравнении с группой низко-нормального уровня ТГГ.

Значительно более низкое прогностическое значение высоконормального уровня ТГГ регистрируется на риск наличия метаболических ФР при наличии ожирения, которое помимо ассоциации с метаболическими нарушениями сопровождается комплексными изменениями в параметрах иммунной системы [14, 15]. Так ОР дислипидемии составил 1,72 (95% ДИ 1,34-2,23), тогда как по риску выявления АГ и гипергликемии статистически значимых различий получено не было.

Заключение

По данным скринингового исследования у жителей средней йодной эндемии в 87% случаев концентрация ТГГ находится в пределах референсного диапазона (0,4-4,0 мЕд/л), в том числе у 58% регистрируется низконормальное содержание и у 29% высоконормальное содержание. Только у 9,3% выявляется повышенный уровень ТГГ. Рост концентрации атерогенных фракций липидов, транспортных белков и увеличение распространенности биологических факторов риска ХНИЗ ассоциируется с ростом уровня ТГГ даже в пределах рекомендованных значений.

При отсутствии ожирения высоконормальный уровень ТГГ ассоциируется с увеличением относительного риска выявления дислипидемии в 2,5 раза, артериальной гипертензии в 1,72 раза и гиперлипидемии в 1,6 раза, тогда как при наличии ожирения прогностическое значение уровня ТГГ характеризуется только увеличением ОР дислипидемии в 1,7 раза.

Полученные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения данной группы пациентов для исследования ассоциации дисфункции щитовидной железы с другими модифицируемыми и не модифицируемыми факторами риска болезней системы кровообращения. ■

Левкина Елена Германовна – руководитель территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Тюменской области, соискатель кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Чистилина Алена Николаевна – ассистент кафедры теории и практики сестринского дела ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Петрова Юлианна Алексеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры физического воспитания ФГБОУ Тюменский государственный нефтегазовый университет. Автор ответственный за переписку: Петрова Юлианна Алексеевна 625000, Россия, г. Тюмень, ул. Володарского 63, тел: 89199389089, e-mail: pimttn@mail.ru.

Литература:

1. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K. for the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure) National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377:568-577.
2. Bauer U.E., Briss P.A., Goodman R.A., Bowman B.A. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014;384:45-52.
3. Петров И.М., Шоломов И.Ф., Медведева И.В. Трехлетняя эффективность обучения больных с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях организованной популяции промышленного города Крайнего Севера. *Ожирение и метаболизм*. 2013;3:37-43.
4. 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;87(2):489-499.
5. Hamilton O.A., Davis S., Onstad L. et al. 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;93(4):1224-1230.
6. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А., Медведева И.В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2014;2:С.17-23.
7. Чистилина А.Н., Левкина Е.Г., Петрова Ю.Ю., Дороднева Е.Ф. Маркеры атерогенеза и дисфункция щитовидной железы: данные скринингового наблюдения жителей средней йодной эндемии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2014;3(79):39-43.
8. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2004;140:128-141.
9. GURSOY A., OZDUMAN CİN M., KAMEL N., GULLU S. Which thyroid stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? *Intern. J. Clin. Pract.* 2006;60(6):655-659.
10. Hamilton O.A., Davis S., Onstad L. et al. 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;93(4):1224-1230.
11. Asvold B.O., Bjoro T., Platou C., Vatten L.J. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12 «year follow-up of the HUNT Study in Norway // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012; 77(6):911-7.
12. Солдатенко Н.В., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И. Особенности взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа и структурных изменений в щитовидной железе. *Фундаментальные исследования*. 2013;2-1:172-176.
13. Трошина И., Гагина Т., Петров И., Медведева И. Дисбаланс иммунной системы и особенности клинического течения ОРЗ у больных с метаболическим синдромом. *Врач*. 2008;3:66-68.
14. Трошина И.А., Гагина Т.А., Петров И.М., Малеев В.В., Медведева И.В. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2007;11:24-27.
15. Palmeiro C1, Davila MI, Bhat M, Frishman WH, Weiss IA. Subclinical hyperthyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiol Rev.* 2013;21(6):300-8.