

ГИПОТИРЕОЗ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АССОЦИИИ

**Пегашова М.А.¹, Чижов П.А.¹, Смирнова М.П.¹, Медведева Т.В.¹,
Белова К.Ю.¹, Ершова О.Б.¹**

¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия, e-mail: margur1411@rambler.ru*

Гипотиреоз - распространенное эндокринное заболевание, оказывающее влияние на всю сердечно-сосудистую систему и способствующее развитию хронической сердечной недостаточности. Цель: исследовать распространенность субклинического гипотиреоза у больных с хронической сердечной недостаточностью и клинико-лабораторные и функциональные ассоциации у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Обследовано 175 больных, средний возраст 64,3±15,6 года, с хронической сердечной недостаточностью разного функционального класса, находившихся на лечении в кардиологическом отделении по поводу ухудшения течения ишемической болезни сердца и нарастания явлений сердечной недостаточности. Всем обследованным проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Субклинический гипотиреоз выявлен у 34 (19,4%) обследованных. В группе с гипотиреозом статистически значимо чаще диагностируется стенокардия напряжения и более высокий функциональный класс сердечной недостаточности, а также выявлены тенденции к более частому возникновению инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии. Установлены положительные корреляции концентрации в крови тиреотропного гормона с уровнем холестерина, триглицеридов, показателями коагулограммы и отрицательная корреляция с липопротеидами высокой плотности. У больных с сердечной недостаточностью и субклиническим гипотиреозом статистически значимо выше систолическое давление в легочной артерии и больше размер правого предсердия. По данным суточного мониторинга в группе с гипотиреозом статистически значимо чаще выявляется удлинение интервала QT. Субклинический гипотиреоз диагностируется у 1/5 больных с хронической сердечной недостаточностью. Полученные данные свидетельствуют, что начальная тиреоидная дисфункция сопровождается негативными метаболическими, клиническими и функциональными эффектами.

Ключевые слова: гипотиреоз, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая заболеваемость, стенокардия, атеросклероз.

HYPOTHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: PREVALENCE AND CLINICAL LABORATORY ASSOCIATIONS

**¹Pegashova M.A., ¹Chizhov P.A., ¹Smirnova M.P., ¹Medvedeva T.V.,
¹Belova K.Yu., ¹Ershova O.B.**

¹*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation», Yaroslavl, e-mail: margur1411@rambler.ru.*

Hypothyroidism is a common endocrine disease that affects the entire cardiovascular system and contributes to the development of chronic heart failure. Objective: To study the prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic heart failure and clinical, laboratory and functional associations in patients with subclinical hypothyroidism. The study included 175 patients, average age 64.3±15.6 years, with chronic heart failure of different functional classes, who were treated in the cardiology department for worsening coronary heart disease and increasing heart failure. All subjects underwent clinical, laboratory and instrumental examination. Subclinical hypothyroidism was detected in 34 (19.4%) subjects. In the group with hypothyroidism, angina pectoris and a higher functional class of heart failure are diagnosed significantly more often, and trends towards more frequent myocardial infarction and pulmonary embolism are revealed. Positive correlations of the blood concentration of thyroid-stimulating hormone with the level of cholesterol, triglycerides, coagulogram indicators and a negative correlation with high-density lipoproteins are established. In patients with heart failure and subclinical hypothyroidism, systolic pressure in the pulmonary artery is significantly higher and the size of the right atrium is larger. According to the data of daily monitoring, prolongation of the QT interval is significantly more often detected in the group with hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism is diagnosed in 1/5 of patients

with chronic heart failure. The data obtained indicate that initial thyroid dysfunction is accompanied by negative metabolic, clinical and functional effects.

Keywords: hypothyroidism, chronic heart failure, cardiovascular morbidity, angina pectoris, atherosclerosis.

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности [1; 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на долю ССЗ приходится 52–55% всех случаев смерти. В России примерно 31 млн человек страдает заболеваниями сердечно-сосудистой системы [3]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - частое осложнение большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Для оценки риска развития того или иного сердечно-сосудистого заболевания используется концепция факторов риска [2; 4]. Одним из таких факторов риска является гипотиреоз - достаточно распространенное эндокринное заболевание, оказывающее влияние на всю сердечно-сосудистую систему [5-7].

Частота встречаемости клинически выраженного первичного гипотиреоза среди населения достигает 0,2–2,0%, субклинической формы гипотиреоза (СГ) – не более 10% среди женщин и не превышает 3% среди мужчин. Манифестная форма характеризуется повышением концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови наряду со снижением уровня свободного тироксина (Т4) [8; 9]. Субклиническая форма проявляется ростом концентрации ТТГ на фоне сохранения нормальных значений Т4. На сегодняшний день накоплено значительное количество сведений, подтверждающих негативное воздействие клинически выраженного гипотиреоза на сердце и сосудистую систему [7; 10]. Тем не менее роль СГ в развитии и прогрессировании ССЗ остается малоизученной. При этом даже минимальные нарушения функции щитовидной железы способны приводить к формированию неблагоприятных метаболических и функциональных последствий, включая кардиоваскулярные осложнения [11-13]. Логично предположить положительный эффект устранения гипотиреоза на субклинической стадии заболевания у больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [11; 14]. Однако вопрос о необходимости назначения заместительной терапии левотироксином у этой категории пациентов до настоящего времени остается открытым, особенно если уровень ТТГ не превышает 10 мЕд/л [8].

Цель исследования: исследовать распространенность СГ у больных с ХСН и клинико-лабораторные и функциональные ассоциации у пациентов с СГ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 175 больных с ХСН разного функционального класса (ФК), находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГАУЗ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева» по поводу различных ССЗ и нарастания проявлений ХСН. У 68 пациентов (38,9%) диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения ФК 2-3, у 33

человек (18,9%) – постинфарктный кардиосклероз, у 11 (6,3%) госпитализированных выявлена тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), у 153 больных (87,4%) – гипертоническая болезнь (ГБ), у 42 человек (24%) - кардиомиопатия, у 120 пациентов (68,6%) - нарушения ритма и проводимости по типу фибрилляции/трепетания предсердий, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, АВ-блокады 1-2 степени, у 51 обследованного (29,1%) диагностирован сахарный диабет 2 типа (СД 2). 1 ФК ХСН установлен у 43 человек (24,6%), 2 ФК диагностирован у 84 (48%) пациентов, 3 ФК - у 41 (23,4%) обследованного и 4 ФК у 7 (4%) пациентов. Средний возраст обследованных больных $64,3 \pm 15,6$ года, среди них 78 мужчин и 97 женщин.

Всем больным, включенным в исследование, проведено клиническое обследование, тест 6-минутной ходьбы для оценки ФК ХСН, определены антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела), сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести имеющихся соматических заболеваний.

У всех больных проводили общий анализ крови с определением эритроцитарных индексов (анализатор Sysmex XN-9000, Япония).

Общепринятыми методами определяли в крови концентрацию холестерина, показателей липидного спектра, глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинкиназы, МВ изофермента креатинкиназы (МВ-КФК), мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP), сывороточного железа, ТТГ, Т₃, Т₄, креатинина, общего белка, показателей коагулограммы (анализаторы Cobas b221 и ион-селективный блок Cobas 8000, Sysmex CS-5100, Япония).

Всем больным проводили эхокардиографию на аппарате Philips Affiniti 50 (США) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике с определением размеров и объемов желудочков и предсердий, скорости регургитации на клапанах, трансмитральных диастолических потоков. У всех больных регистрировали ЭКГ (электрокардиограф «Альтон-06», Россия), выполнено суточное мониторирование ЭКГ (СКМ ЭКГ) на аппарате «Миокард-холтер» (Россия).

Субклинический гипотиреоз (СГ) устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями: повышенный уровень ТТГ (более 4,0 мЕд/л) при уровне свободного Т₄ в пределах референсного интервала [8]. СГ диагностирован у 34 пациентов, из которых 21 женщина (61,8%) и 13 мужчин (38,2%). Эутиреоидная группа включала 141 пациента, из которых 76 женщин (53,9%) и 65 мужчин (46,1%).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft. Inc., USA). Нормальность распределения оценивали тестом Шапиро -

Уилка. При нормальном распределении для сравнения средних значений двух выборок использовали t-критерий Стьюдента, данные представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального, для сравнения результатов в двух группах применяли U-тест Манна - Уитни, данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки качественных данных использовался критерий χ^2 , критерий χ^2 с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Взаимосвязь признаков оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистическую значимость различий определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что СГ выявлен у 19,4% больных с ХСН, проходивших лечение в кардиологическом отделении. В таблице 1 представлена распространенность коморбидной патологии у лиц с ХСН при наличии гипотиреоза и без него. Как видно, у лиц с СГ статистически значимо чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем ТТГ, диагностировался 3 ФК ХСН. В группе с эутиреозом чаще выявлялся 1-2 ФК ХСН.

Таблица 1

Распространенность коморбидной патологии в группах больных с ХСН с наличием и отсутствием гипотиреоза

Заболевание	Эутиреоз, n=141, %	Гипотиреоз, n=34, %	p
ИБС: стенокардия напряжения	34,8	55,9	0,021
ПИКС	16,3	26,5	0,074
ТЭЛА	5,7	14,7	0,075
ОНМК в анамнезе	4,96	17,6	0,092
ХСН 1-2 ФК (по NYHA)	76,6	55,9	0,015
ХСН 3 ФК	19,9	38,2	0,023
ХСН 4 ФК	5,9	3,5	0,327
Гипертоническая болезнь	85,8	94,1	0,418
Нарушения ритма сердца	69,5	64,7	0,742
СД 2 типа	28,4	32,4	0,672
Кардиомиопатии	23,4	26,5	0,891
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, n - число больных в %, NYHA - New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца) Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.			

Кроме того, у обследованных с субклиническим гипотиреозом, по сравнению с эутиреоидной группой, статистически значимо выше частота встречаемости стенокардии напряжения, а также имеется тенденция к более частому возникновению инфаркта миокарда, ОНМК и ТЭЛА.

При сравнении показателей эхокардиографии в исследованных группах (табл. 2) установлено, что у лиц с гипотиреозом статистически значимо чаще, чем у больных с нормальным уровнем ТТГ, определяется уплотнение корня аорты, створок аортального клапана (АК) и расширение правого предсердия (ПП). Кроме того, в группе с субклиническим гипотиреозом, по сравнению с эутиреоидной группой, статистически значимо выше систолическое давление в легочной артерии, а также выявлена тенденция к расширению левого предсердия и увеличению индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Таблица 2

Эхокардиографические показатели в группах больных с ХСН с наличием и отсутствием гипотиреоза

Параметр	Гипотиреоз (n=34)	Эутиреоз (n=141)	p
Уплотнение корня Ао, %	88,2	70,2	0,042
Уплотнение створок АК, %	85,3	66,7	0,021
Левое предсердие, мм	45,18±7,5	40,1±7,8	0,09
Правое предсердие (расширено, >18 см ²), %	47,1	26,9	0,044
Правый желудочек, мм	30,9±5,2	31,06±5,3	0,916
Левый желудочек (расширен), %	8,8	10,6	0,761
МЖП, мм	10,4±2,2	10,1±2,08	0,484
ЗСЛЖ, мм	9,3±1,8	9,1±1,6	0,634
ИММЛЖ, г/м ²	109,22±27,8	103,07±25,7	0,08
КДР, мм	50,9±6,4	51,6±5,1	0,539
КСР, мм	35,09±7,1	34,9±7,6	0,889
КДО, мл	111,48±36,9	116,0±37,7	0,562
КСО, мл	49,39±20,7	51,4±30,1	0,735
УО, мл	63,8±22,9	67,01±19,0	0,451
ФВ по Симпсону, %	56,4±11,8	57,8±11,06	0,553
СДЛА, мм рт. ст.	40,9±13,2	31,0±14,6	0,042
Примечание: Ао – аорта, АК – аортальный клапан, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО			

– конечный систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, n - число больных, данные представлены в виде М±SD.
Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

По данным СКМ ЭКГ у 3,3% обследованных с СГ выявлено удлинение интервала QT более 0,5 сек., что статистически значимо выше по сравнению с лицами с нормальным значением ТТГ, среди которых удлинение интервала QT выявлено только у 2,1% ($p<0,05$).

Сопоставление лабораторных данных в исследованных группах больных (табл. 3) показало, что в группе с гипотиреозом статистически значимо выше уровень Д-димера, креатинина и имеется тенденция к повышению уровня креатинфосфокиназы по сравнению с больными с эутиреозом.

Таблица 3

Лабораторные показатели в группах больных с ХСН с наличием и отсутствием субклинического гипотиреоза

Параметр	Гипотиреоз (n=34)	Эутиреоз (n=141)	p
Холестерин, ммоль/л	4,76±2,3	4,54±1,3	0,467
ЛПНП, ммоль/л	2,7±2,2	2,6±1,1	0,554
ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,3	1,3±0,5	0,952
Триглицериды, ммоль/л	1,59±0,89	1,53±0,9	0,766
Индекс атерогенности	3,11±1,9	2,77±1,4	0,309
Глюкоза, ммоль/л	5,7±1,2	6,0±1,5	0,299
Гликированный гемоглобин, %	6,0±0,84	6,4±1,2	0,316
NT-proBNP, пг/мл	372,5 [96,0;887,5]	223,0 [38,0;662,0]	0,575
Креатинкиназа, Е/л	85,0 [52,0;150,0]	77,0 [53,0;122,0]	0,073
МВ КФК, Е/л	13,9±4,9	12,9±6,3	0,455
ПТВ, %	80,7±17,6	79,1±15,9	0,623
МНО	1,12±0,13	1,13±0,2	0,803
АЧТВ, сек.	26,6±3,3	25,4±3,5	0,204
Фибриноген, г/л	3,4±1,14	3,3±1,02	0,632
Д-димер, мкг/мл	0,7 [0,4;6,9]	0,4 [0,2;1,3]	0,044
Железо, мкмоль/л	10,6±7,3	12,4±6,9	0,609
Общий белок, г/л	65,2±6,8	66,6±9,3	0,430
Креатинин, мкмоль/л	89,0 [77,0;108,0]	76,0 [64,5;91,5]	0,013
Лейкоциты, 10^9 /л	7,2 [6,4;9,0]	6,9 [5,8;8,3]	0,357
Эритроциты, 10^{12} /л	4,7 [4,4;5,0]	4,7 [4,3;5,1]	0,633
Гемоглобин, г/л	140,0 [126,0;149,0]	138,5 [128,0;152,0]	0,824

Гематокрит, %	42,4 [39,1;44,4]	41,7 [38,5;45,4]	0,967
MCV, фл	90,6 [86,1;94,3]	89,4 [86,3;93,2]	0,524
MCH, пг	29,8 [27,5;31,5]	29,9 [28,6;31,5]	0,346
MCHC, г/дл	32,8 [32,2;33,9]	33,4 [32,6;34,2]	0,728
MPV, фл	10,5 [9,8;11,2]	10,4 [9,9;11,2]	0,583
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	234,0 [190,0;288,0]	235,0 [194,0;278,0]	0,704
Примечание: ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, МВ – МВ изофермент креатинкиназы, ПТВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализационное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, MCV - mean cell volume (средний объем эритроцита), MCH - Mean Corpuscular Hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците), MCHC - mean corpuscular hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), MPV - Mean Platelet Volume (средний объем тромбоцита), NT-proBNP - N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический гормон), n - число больных, данные представлены в виде M±SD. Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.			

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые верные положительные корреляции большой силы между содержанием в крови ТТГ и уровнем креатинина (0,95), Д-димера (0,98), АЧТВ (0,96), средней силы - с уровнем общего ХС (0,32), триглицеридов (0,52), числом лейкоцитов в крови (0,33). Помимо этого, установлены отрицательные корреляционные связи концентрации ТТГ в крови с уровнем общего белка (-0,68) и ЛПВП (-0,37).

Полученные данные позволяют говорить об отрицательной роли субклинического гипотиреоза у больных с ХСН, о чем свидетельствуют большая частота встречаемости у таких больных стенокардии напряжения, более высокого ФК ХСН и тенденция к большей частоте заболеваемости ИМ, ТЭЛА, ОНМК. Схожие данные получены и другими исследователями [2; 6; 15].

Статистически значимых различий уровня холестерина, липидного спектра в сравниваемых группах не установлено, что, вероятно, может быть обусловлено тем, что все обследованные пациенты принимали статины. Вместе с тем более высокая заболеваемость ИБС, ИМ в группе с гипотиреозом, установленные положительные корреляции концентрации в крови ТТГ с уровнем холестерина, триглицеридов и отрицательная корреляция с уровнем ЛПВП позволяют предполагать влияние субклинического гипотиреоза на липидный спектр и развитие коронарного атеросклероза. На сегодняшний день накоплено значительное количество информации о существенной роли гипотиреоза в развитии ИБС, что в первую очередь обусловлено нарушением липидного обмена при гипотиреозе [13-15]. Трийодтиронин стимулирует синтез ГМГ-КоА-редуктазы, контролирует функционирование рецепторов ЛПНП, модулирует активность генов, управляет превращением холестерина в желчные кислоты. Показано, что Т3 контролирует синтез холестерин-7-альфа-гидроксилазы,

ответственной за деградацию холестерина. Следовательно, снижение концентрации тиреоидных гормонов ведет к повышению показателей общего ХС и ХС ЛПНП [10].

Согласно данным литературы, манифестный гипотиреоз оказывает выраженное негативное влияние на диастолическую функцию сердца [12; 16; 17]. Скорость расслабления миокарда напрямую зависит от плотности и активности молекул Ca^{2+} -АТФазы на мембранах эндоплазматического ретикулума. Трийодтиронин стимулирует синтез ГМГ-КоА-редуктазы, контролирует функционирование рецепторов ЛПНП, модулирует активность генов, управляет превращением холестерина в желчные кислоты. Показано, что Т3 контролирует синтез холестерин-7-альфа-гидроксилазы, ответственной за деградацию холестерина. Следовательно, снижение концентрации тиреоидных гормонов ведет к повышению показателей общего ХС и ХС ЛПНП [10].

Трийодтиронин активирует транскрипцию гена Ca^{2+} -АТФазы эндоплазматической сети, обеспечивающей эффективное удаление ионов Ca^{2+} из цитоплазмы кардиомиоцитов во время диастолы. При дефиците трийодтиронина происходит снижение продукции Ca^{2+} -АТФазы и усиливается ингибирующее действие фосфоламбана на этот фермент, что и ведет к нарушению диастолической функции [5].

Помимо этого, гипотиреоз вызывает функциональные нарушения эндотелия, снижение артериальной эластичности, повышение системного сосудистого сопротивления, способствует развитию атеросклероза. В конечном итоге все эти изменения способствуют развитию сердечной недостаточности и ремоделированию миокарда [18].

Полученные данные свидетельствуют, что изменения параметров ЭХО-КС у больных с ХСН наблюдаются уже на стадии субклинического гипотиреоза. В частности, установлено расширение правого предсердия, тенденция к расширению левого предсердия, повышение систолического давления в легочной артерии, повышение ИММЛЖ при отсутствии утолщения стенок. Можно предполагать, что у больных с субклиническим гипотиреозом имеют место начальные проявления ремоделирования сердца, формирование эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка [5]. Этот тип гипертрофии является дезадаптивным изменением миокарда ЛЖ с тенденцией к его дилатации, т.е. предпосылкой для развития и более раннего прогрессирования ХСН [16; 17].

Выявленное авторами удлинение интервала QT у лиц с СГ позволяет предполагать более высокий риск развития желудочковых тахикардий у этих пациентов, что связано с увеличением продолжительности потенциала действия [19]. Взаимосвязь гипотиреоза с нарушениями ритма и проводимости установлена и другими исследователями [19].

Выводы

1. Субклинический гипотиреоз диагностируется почти у 20% больных с ХСН.

2. В группе с СГ статистически значимо чаще диагностируется стенокардия напряжения и имеется тенденция к более частому возникновению ИМ.

3. При наличии субклинического гипотиреоза статистически значимо чаще диагностируется более высокий ФК ХСН.

4. Установлены положительные корреляции концентрации в крови ТТГ с уровнем ХС, ТГ и отрицательная корреляционная связь с ЛПВП.

5. У больных с СГ установлены положительные корреляции концентрации ТТГ в крови с уровнем Д-димера и АЧТВ, что свидетельствует о взаимосвязи уровня гормонов щитовидной железы с системой гемостаза. При наличии СГ у больных с ХСН выявлена тенденция к более частому возникновению ТЭЛА.

6. У лиц с ХСН и СГ статистически значимо выше СДЛА и больше размер ПП.

7. По данным СКМ ЭКГ в группе с СГ статистически значимо чаще выявляется удлинение интервала QT, что потенциально повышает риск развития желудочковых тахикардий у этих пациентов.

Список литературы

1. Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость - одна из важнейших проблем здравоохранения // Медицина и организация здравоохранения. 2019. Т.4 № 1. С. 56-63. URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/medorg/article/view/559> (дата обращения 08.08.2025).
2. Timmis A., Kazakiewicz D., Torbica A., Townsend N., Huculeci R., Aboyans V., Vardas P. Cardiovascular disease care and outcomes in West and South European countries // The Lancet Regional Health. 2023. Vol. 33. 100718. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100718.
3. Гарипова Ф.Г., Хабибуллина А.Р., Александрова Е.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на предприятии: систематический обзор // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 29. № 12. С. 17–29. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-12-17-29.
4. Алёшечкин П.А., Щукина Е.В., Циба И.Н., Шевченко А.С., Василенко В.В., Шулик А.И. Распространенность хронической сердечной недостаточности и стратификация рисков ранней постгоспитальной летальности (обзор литературы) // Актуальные проблемы медицины. 2021. Т. 44. № 3. С. 305–318. DOI: 10.52575/2687-0940-2021-44-3-305-318. URL: <https://journal-medicine.ru/journal/article/88/>.
5. Микульский А.С., Кутелев Г.Г., Шуленин К.С., Сальников М.В. Роль субклинического гипотиреоза в патогенезе и течении хронической сердечной недостаточности // Доктор.ру. 2024. Т. 23. № 4. С. 15-19. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-15-19.

6. Kim J., Prasitlunkum N., Randhawa S., Banerjee D. Association between subclinical hypothyroidism and incident hypertension in women: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10 (15). P. 33–38. <https://doi.org/10.3390/jcm1015331813>.
7. Gluvic Z.M., Zafirovic S. S., Obradovic M.M., Sudar-Milovanovic E.M., Rizzo M., Isenovic E.R. Hypothyroidism and Risk of Cardiovascular Disease // *Current Pharmaceutical Design*. 2022. Vol. 28(25). P. 2065–2072. DOI: 10.2174/1381612828666220620160516.
8. Клинические рекомендации. Гипотиреоз. Российская ассоциация эндокринологов. 2024. 36 с. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/hypo_2024.pdf
9. Гусенбекова Д.Г. Гипотиреоз: значимые аспекты клиники, диагностики и лечения // *Терапевт*. 2019. № 12. С. 63–68. DOI: 10.33920/MED-12-1912-07.
10. Попова Е., Тиньков А., Якубовская А., Никоноров А. Механизм влияния тиреоидных гормонов на обмен холестерина // *Врач*. 2017. № 5. С. 66–69. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizm-vliyaniya-tireoidnyh-gormonov-na-obmen-holesterina>.
11. Сумин А.Н., Анкудинов А.С., Рахаман А.М. Влияние заместительной гормональной терапии в случае кардиальной коморбидности при гипотиреозе // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2024. Т. 19. Вып. 3. С. 194–204. DOI: 10.21638/spbu11.2024.301.
12. Бадриев З.Ф.С., Карсанова Е.М. Сниженная функция щитовидной железы и патогенез распространенных сердечно-метаболических нарушений // *Интернаука*. 2022. Т. 41. № 1. С. 48–49.
13. Stamatouli A., Bedoya P., Yavuz S. Hypothyroidism: cardiovascular endpoints of thyroid hormone replacement // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. 888 (10). DOI: 10.3389/fendo.2019.00888.
14. Анкудинов А.С., Калягин А.Н., Мунир А.Р., Виджейрагхаван Г. Влияние L-тироксина на липидный профиль пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне гипотиреоза // *Сибирское медицинское обозрение*. 2020. № 2. С. 30–35. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-30-35.
15. Yu C.C., Jiun Y.C., Chen P.L., Sheng C.C., Yu M.Wu. Nonthyroidal illness syndrome and hypothyroidism in ischemic heart disease population: a systematic review and meta-analysis // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020. Vol. 105 (8). dgaa310. DOI: 10.1210/clinem/dgaa310.
16. Мунир А.Р., Виджейрагхаван Г., Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Оценка морфофункциональных параметров миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020. Т. 9. № 3. С. 6–12. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-6-12.

17. Урясьев О.М., Берстнева С.В., Готов С.И., Демина П.Л. Механизмы влияния гипофункции щитовидной железы на формирование патологии сердечно-сосудистой системы // Медицинский совет. 2023. Т. 17. № 9. С. 122-129. DOI: 10.21518/ms2022-022.
18. Самитин В.В., Т.И. Родионова Т.И. Факторы сердечно – сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия при субклиническом гипотиреозе // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т. 5. № 1. С. 26-29. DOI: 10.14341/ket20095126-29.
19. Эфендиева И.М. Изучение variability сердечного ритма и частоты встречаемости аритмии у больных с функциональными нарушениями щитовидной железы в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2020. Т. 21. № 6. С. 663–668. DOI: 10.24022/1810-0694- 2020-21-6-663-668.