

Обзоры литературы

Влияние субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему**Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н.***ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования” Минздрава России, Москва*

Субклинический тиреотоксикоз характеризуется сниженным или неопределяемым уровнем тиреотропного гормона в сочетании с нормальными уровнями тироксина и трийодтиронина. Клинические проявления субклинического тиреотоксикоза являются малоизученными. Субклинический тиреотоксикоз оказывает несколько эффектов на сердечно-сосудистую систему, например, увеличение частоты сердечных сокращений, массы левого желудочка. Экспериментальные исследования выявили связь между субклиническим тиреотоксикозом и ишемической болезнью сердца, частотой возникновения фибрилляции предсердий и сердечной дисфункции.

Ключевые слова: субклинический тиреотоксикоз, сердечно-сосудистая система, частота сердечных сокращений, фибрилляция предсердий, масса миокарда левого желудочка.

Influence of subclinical hyperthyroidism on the cardiovascular system**Demidova T.Y., Drozdova I.N.***Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation*

Subclinical hyperthyroidism occurs when the serum TSH is below the lower limit of the reference range and the free T4 and T3 concentrations are normal. The clinical significance of subclinical hyperthyroidism is much debated. Subclinical hyperthyroidism has been associated with several biological effects on cardiovascular system, such as increased heart rate, left ventricular mass. Observational studies have reported an association between subclinical hyperthyroidism and coronary heart disease, incident atrial fibrillation, and cardiac dysfunction.

Key words: subclinical hyperthyroidism, cardiovascular system, heart rate, atrial fibrillation, left ventricular mass.

Субклинический тиреотоксикоз характеризуется сниженным или неопределяемым уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) в сочетании с нормальными уровнями тироксина (св.Т₄) и трийодтиронина (св.Т₃). При этом, как правило, отсутствуют какие-либо симптомы или они неспецифичны [1, 2, 3].

Распространенность субклинического тиреотоксикоза

Распространенность субклинического тиреотоксикоза, по данным различных исследований, варьирует от 0,6 до 3,9% в зависимости от чувствительности метода, используемого для определения ТТГ, и йодного обеспечения региона [1, 3]. По данным Фраммингемского кардиологического исследования (Framingham Heart Study), в которое были включены 2007 пациентов 60 лет и старше, подавленный уровень ТТГ был выявлен у 3,9% пациентов (часть из них принимали препараты тиреоидных гормонов), манифестный тиреотоксикоз — в 0,2% случаев [3]. В Колорадском исследовании субклинический тиреотоксикоз был выявлен у 2,1% взрослых, из них 20% принимали препараты тиреоидных гормонов [1]. Третье национальное исследование в США (Third National Health and Nutrition Examination Survey), проведенное в 1988–1994 гг., обнаружило субклинический тиреотоксикоз

у 0,8%, манифестный тиреотоксикоз — у 0,5% популяции в возрасте 12–80 лет [2]. В йоддефицитных регионах распространенность субклинического тиреотоксикоза может быть значительно выше. Наибольшее влияние на частоту встречаемости низкого ТТГ оказывает возраст обследуемых: чем старше человек, тем чаще встречается низкий уровень ТТГ. Кроме того, на частоту встречаемости низкого ТТГ влияют пол и раса: субклинический тиреотоксикоз чаще встречается у женщин и у лиц африканской расы. В среднем в общей популяции частота субклинического тиреотоксикоза составляет около 2% [4, 5, 6].

Диагностика субклинического тиреотоксикоза

Диагностика субклинических состояний функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ) стала возможной благодаря развитию методов лабораторной диагностики, которая включает в себя определение ТТГ, тироксина и трийодтиронина. В клинической практике мы имеем возможность определять и свободные, и связанные с белками фракции гормонов. Величина общих тироксина и трийодтиронина в большей степени зависит от концентрации связывающих белков, чем от нарушения функции ЩЖ. При увеличении содержания транспортных белков (кон-

трацептивы, беременность) или при их снижении (андрогены, цирроз печени, нефротический синдром, генетические нарушения) происходит изменение общей концентрации гормонов, при этом содержание свободных фракций не меняется. Изменение концентрации связывающих белков может осложнять интерпретацию результатов исследования. В этой связи определение свободных фракций тироксина и трийодтиронина имеет большую диагностическую значимость. Для диагностики функциональных нарушений ЩЖ приоритет отдается прежде всего определению ТТГ [7]. Современные высокочувствительные методы третьего поколения позволяют обнаруживать концентрации ТТГ $<0,01$ мЕд/л, поэтому с их помощью удастся выявить малейшие изменения уровня ТТГ [2]. Созданная в 2002 г. рабочая группа экспертов, включающая представителей Американской тиреоидологической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов, Эндокринологического общества, определила референсный интервал нормальных значений ТТГ 0,45–4,50 мЕд/л. Уровень ТТГ $<0,1$ мЕд/л предложено считать существенно сниженным, при значении ТТГ в пределах 0,1–0,45 мЕд/л следует говорить о незначительном снижении [8].

Этиология субклинического тиреотоксикоза

Субклинический тиреотоксикоз можно разделить на экзогенный и эндогенный. Причинами экзогенного тиреотоксикоза являются передозировка левотироксином при заместительной терапии гипотиреоза или при супрессивной терапии у пациентов, получающих лечение по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, а также при применении йодсодержащих препаратов (в частности, амиодарона, рентгенконтрастных средств). К эндогенным причинам относятся болезнь Грейвса, многоузловой зоб и функциональная автономия ЩЖ [8–13]. Среди эндогенных причин субклинического тиреотоксикоза центральное место занимает болезнь Грейвса. По данным В. Brownlie и соавт., около 20% пациентов, получивших радиоiodтерапию или подвергнутых субтотальной тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса, имеют низкий уровень ТТГ при нормальных сывороточных концентрациях свободных T_3 и T_4 . Аналогичное количество пациентов, получавших медикаментозную тиреостатическую терапию, имеет низкие уровни ТТГ [14, 15]. Болезнь Грейвса может быть причиной субклинического тиреотоксикоза и без предшествующего лечения манифестного тиреотоксикоза — так называемая ранняя болезнь Грейвса. В этом случае подтверждением болезни Грейвса служит диффузное усиление захвата изотопа при скин-

тиграфии ЩЖ, а также позитивные уровни антител к рецептору ТТГ [6, 16]. Субклинический тиреотоксикоз может быть следствием замедленного восстановления функции гипофиза после лечения манифестного тиреотоксикоза [6, 17]. Вторая по частоте встречаемости эндогенная причина субклинического тиреотоксикоза — многоузловой зоб. Несколько реже субклинический тиреотоксикоз развивается на фоне автономно функционирующей аденомы ЩЖ [14].

Дифференциальная диагностика субклинического тиреотоксикоза

Важным является проведение дифференциальной диагностики между субклиническим тиреотоксикозом и другими причинами, вызывающими транзиторное снижение уровня ТТГ. Транзиторное снижение уровня ТТГ обычно возникает при подостром, безболевого или послеродового тиреоидите. Также проводить дифференциальную диагностику следует с нетиреоидными заболеваниями, психиатрическими заболеваниями, приемом лекарственных препаратов (большие дозы глюкокортикостероидов, дофамина или добутамина) и гипофизарной недостаточностью (см. таблицу) [8–10, 18].

Кроме того, концентрация ТТГ может быть ниже нормального диапазона у некоторых пожилых пациентов в результате возрастного уменьшения клиренса тиреоидных гормонов или изменения в работе гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [19]. При постановке диагноза субклинического тиреотоксикоза необходимо подтвердить достоверное снижение уровня ТТГ и сохранение уровней св. T_4 и св. T_3 в пределах нормальных значений, для чего проводятся неоднократные лабораторные исследования, направленные на определение тиреоидных гормонов в крови. Также для постановки диагноза являются важными анамнестические и клинические данные. В случае необходимости при подавленном уровне ТТГ возможно проведение дополнительных методов исследования (УЗИ и скинтиграфии ЩЖ). Наконец, субклинический тиреотоксикоз может быть у женщин в I триместре беременности, при токсикозе беременных или у женщин, страдающих трофобластными заболеваниями с высокой концентрацией хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови [9, 10].

Наиболее частые причины подавленного уровня ТТГ в крови

Нетиреоидные заболевания
Психиатрические заболевания
Прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, дофамин)
Гипофизарная или гипоталамическая недостаточность
Снижение клиренса тиреоидных гормонов, обусловленное возрастом

Клиническая картина субклинического тиреотоксикоза

Сам по себе термин “субклинический” подразумевает отсутствие клинических проявлений, однако в части случаев при тщательном опросе и осмотре пациента можно выявить в той или иной мере выраженные симптомы тиреотоксикоза, а именно: эпизоды сердцебиения, потливость, тремор, возбудимость, раздражительность, нарушения сна [18, 20].

Изменение сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе

Влияние повышенной секреции гормонов ЩЖ на функционирование сердечно-сосудистой системы было установлено более 200 лет назад. В 1785 г. врач из Великобритании Калей Парри впервые заметил связь между опухолью в области ЩЖ и развитием сердечной недостаточности, отметив при этом гипертрофию сердца. Спустя 50 лет ирландский врач Роберт Грейвс и практикующий немецкий врач Карл фон Базедов независимо друг от друга описали у пациентов сердцебиение и экзофтальм на фоне увеличенной ЩЖ. В дальнейшем клинические наблюдения накапливались, и на фоне гиперфункции ЩЖ были обнаружены аритмии, изменения сократительной функции миокарда и периферическая вазодилатация. Сердечно-сосудистые проявления манифестного тиреотоксикоза достаточно изучены и хорошо известны. Однако до настоящего времени нет полной ясности в вопросе влияния субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее имеющая клиническое значение кардиальная патология может развиваться уже при субклиническом тиреотоксикозе. В результате ряда исследований доказано, что хронотропные, инотропные и лизинотропные (т.е. диастолическое расслабление) эффекты от избытка тиреоидных гормонов на сердце при манифестном тиреотоксикозе присутствуют и при субклиническом тиреотоксикозе и могут привести к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. У пациентов с субклиническим тиреотоксикозом с помощью 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ отмечено увеличение числа сердечных сокращений за сутки в сравнении с состоянием эутиреоза и увеличение количества преждевременных сокращений предсердий и желудочков [21, 22]. Результаты двух небольших исследований показали увеличение массы миокарда левого желудочка у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, но это наблюдение не было подтверждено в более крупном исследовании [23, 24]. Исследования по изучению систолической и диастолической функций различными неинвазивными методами имели

различные результаты: систолическая функция была не нарушена в большинстве исследований, но не во всех [22, 25, 26]. Некоторые сообщают о нарушении диастолической функции, другие исследователи не видят существенных изменений [25, 27]. Различия в возрасте пациентов, выраженности подавления ТТГ, продолжительности и причине субклинического тиреотоксикоза могут объяснить эти противоположные результаты. В исследовании G. Leese и соавт. сравнивали обращаемость к врачу по поводу ишемической болезни сердца пациентов, получающих длительную терапию препаратами левотироксина. Оказалось, что пациенты старше 65 лет, получающие препараты левотироксина, обращались по поводу ишемической болезни сердца чаще, чем лица, не получающие подобную терапию (женщины 2,7% vs 0,7%; мужчины 6,4% vs 1,7%; $p < 0,01$) [28].

Субклинический тиреотоксикоз может быть связан и с изменениями показателей свертывания крови [29, 30]. Некоторые из этих изменений клинически не являются актуальными, но сообщается о случаях описания тромбоза у пациентов с манифестным тиреотоксикозом, что указывает на необходимость дальнейших исследований [31]. К дополнительным факторам развития риска атеросклероза, в результате исследований, относят более выраженное увеличение комплекса интима—медиа у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, чем у пациентов в эутиреозе или при “мягком” гипотиреозе [32]. При субклиническом тиреотоксикозе повышается частота образования бляшек в каротидных артериях [33].

Мерцательная аритмия при субклиническом тиреотоксикозе

Типичными аритмиями, сопровождающими манифестный и субклинический тиреотоксикоз, являются мерцательная аритмия и предсердная экстрасистолия [3, 34, 35]. Тиреоидные гормоны изменяют частоту сердечных сокращений, увеличивая диастолическую деполяризацию синусового узла и облегчая проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел. Кроме того, тиреоидные гормоны влияют на предсердные миоциты, укорачивая их рефрактерный период. Это обуславливает электрическую гетерогенность и увеличивает возможность повторной циркуляции возбуждения и предсердной фибрилляции. В условиях укорочения периода рефрактерности атриовентрикулярного узла и повышения его чувствительности к адренергической стимуляции регуляция ритма оказывается резистентной к лечению препаратами наперстянки. Желудочковые нарушения ритма встречаются редко и, как правило, у лиц с кардиальной патологией [36]. Несколько крупных исследований посвящено оценке степени

риска развития мерцания предсердия при субклиническом тиреотоксикозе. J. Auer и соавт. обследовали 23 000 человек в возрасте 65–70 лет, из которых у многих имелись сердечно-сосудистые заболевания. В результате исследования установлена частота развития фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе (13%) и манифестном тиреотоксикозе (14%) по сравнению с 2% в контрольной группе пациентов с эутиреоидным состоянием [37, 38]. В последующих исследованиях при изучении 5860 пациентов в возрасте 65 лет и старше установлено наличие мерцательной аритмии у 9–5% пациентов с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с 4–7% в контрольной группе. При этом распространенность мерцательной аритмии была одинаковой как среди пациентов с уровнем ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л, так и при ТТГ <0,1 мЕд/л [3, 39].

Смертность при субклиническом тиреотоксикозе

J.V. Parle и соавт. опубликованы результаты исследования “Предсказание всех случаев смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди пожилых людей на основании лишь низкого уровня тиреотропина в сыворотке: 10-летнее когортное исследование” [40]. В данном исследовании было оценено влияние длительно существующего субклинического тиреотоксикоза на общую смертность у 1191 человека в возрасте 60 лет и старше, уровень ТТГ <0,5 мЕд/л был определен как низкий. Показано, что у пациентов с низкой концентрацией ТТГ в сыворотке наблюдалась повышенная смертность от любых причин. Причем у лиц с уровнем ТТГ <0,1 мЕд/л и 0,1–0,49 мЕд/л не отмечалось разницы в выживаемости. Такая картина в значительной степени объяснялась “существенным повышением уровня смертности в связи с сердечно-сосудистыми болезнями”. То есть низкий уровень ТТГ (<0,5 мЕд/л) ассоциируется с повышенной смертностью от всех причин и особенно от сердечно-сосудистых заболеваний. Также было отмечено отсутствие значимой взаимосвязи между сывороточными уровнями свободных T_4 или T_3 и смертностью у лиц с низким уровнем сывороточного ТТГ, “что свидетельствует о высокой специфичности сывороточного ТТГ как маркера функционального состояния щитовидной железы” [40].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно данных о влиянии субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему, результаты некоторых исследований достаточно противоречивы, что в свою очередь диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы. Изучение влияния

субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему позволит проводить профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений и более аргументированно выбирать метод лечения таких больных.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы статьи декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в отношении данной публикации. При написании работы не использовалось финансирование в виде грантов или со стороны каких-либо производителей медицинских препаратов и изделий.

Список литературы

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(4):526. doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182
3. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1249–1252. doi: 10.1056/nejm199411103311901.
4. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Endocr Pract.* 2004;10(6):497–501. doi: 10.4158/ep.10.6.497.
5. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease. *JAMA.* 2004;291(2):228. doi: 10.1001/jama.291.2.228.
6. Wilson GR, Curry RW. Subclinical thyroid disease. *Amer Fam Physician.* 2005;72(8):1517–1524.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. — М.; 2012. [Dedov II, Mel'nichenko GA. *Bolez'n' Greivsa i endokrin'naya oftal'mopatiya.* Moscow; 2012. (In Russ).]
8. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):3–9. doi: 10.1210/jc.2006-2472.
9. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol / European Federation of Endocrine Societies.* 2005;152(1):1–9. doi: 10.1530/eje.1.01809.
10. Ross DS. Subclinical thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000; 1016–1020.
11. Papi G, Pearce EN, Braverman LE, et al. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only. *Am J Med.* 2005;118(4):349–361. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.004.

12. Cooper DS. Hyperthyroidism. *The Lancet*. 2003;362(9382):459-468. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14073-1.
13. Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345(7):512-516. doi: 10.1056/NEJMc010145.
14. Boelaert K. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol*. 2005;187(1):1-15. doi: 10.1677/joe.1.06131.
15. Brownlie BEW, Legge HM. Thyrotropin results in euthyroid patients with a past history of hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol / European Federation of Endocrine Societies*. 1990;122(5):623-627. doi: 10.1530/acta.0.1220623.
16. Charkes ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 1996;6(5):391-396. doi: 10.1089/thy.1996.6.391.
17. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol / European Federation of Endocrine Societies*. 1994;130(4):350-356. doi: 10.1530/eje.0.1300350.
18. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1998;27(1):37-49. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70296-6.
19. Sawin CT. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 1991;151(1):165. doi: 10.1001/archinte.1991.00400010159025.
20. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: A clinician's perspective. *Ann Intern Med*. 1998;129(2):135. doi: 10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00016.
21. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4701-4705. doi: 10.1210/jcem.85.12.7085.
22. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, et al. The effects of early anti-thyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1672-1677. doi: 10.1210/jc.2002-021046.
23. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, et al. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid*. 2010;20(4):369-373. doi: 10.1089/thy.2009.0272.
24. Dörr M, Ittermann T, Aumann N, et al. Subclinical hyperthyroidism is not associated with progression of cardiac mass and development of left ventricular hypertrophy in middle-aged and older subjects: results from a 5-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):821-826. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03882.x.
25. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol / European Federation of Endocrine Societies*. 2001;145(6):691-696. doi: 10.1530/eje.0.1450691.
26. Yavuz H, Altunbag H, Balci M, et al. Normal systolic time intervals in subclinical hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(7; SUPP 1):38-38.
27. Psaltopoulou T, Ilias I, Toumanidis S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism: Metabolic and cardiac parameters. *Eur J Intern Med*. 2007;18(5):423-429. doi: 10.1016/j.ejim.2006.12.010.
28. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, et al. Morbidity in patients on l-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(6):500-503. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb01480.x.
29. Dorr M, Robinson DM, Wallaschofski H, et al. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):530-534. doi: 10.1210/jc.2005-1786.
30. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(3):323-329. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02464.x.
31. Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: A casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;17(4):387-392. doi: 10.1177/1076029610364521.
32. Volzke H, Robinson DM, Schminke U, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2145-2149. doi: 10.1210/jc.2003-031028.
33. Dorr M, Empen K, Robinson DM, et al. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(2):145-152. doi: 10.1530/EJE-08-0140.
34. Tenerz Å, Forberg R, Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *J Intern Med*. 2009;228(3):229-233. doi: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00223.x.
35. Machill K, Scholz GH. Dependence of haemodynamic changes in hypothyroidism on age of patients and etiology hyperthyroidism. In: Braverman E, Eber O, Langsteger W, editors. Heart and thyroid. Wien; 1994. p. 203.
36. Polikar R, Feld GK, Dittich HC, et al. Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(4):999-1002. doi: 10.1016/0735-1097(89)90479-8.
37. Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2001;142(5):838-842. doi: 10.1067/mhj.2001.119370.
38. Gammage MD. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):928. doi: 10.1001/archinte.167.9.928.
39. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5489-5496. doi: 10.1210/jc.2005-0170.
40. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9285):861-865. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06067-6.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва. Дроздова Ирина Николаевна — аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва.

Для корреспонденции: Дроздова Ирина Николаевна — docdrozdova@yandex.ru