



Поражение сердечно-сосудистой системы и костной ткани при субклиническом тиреотоксикозе

Т.Ю. Демидова, И.Н. Дроздова

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Дроздова, docdrozdova@yandex.ru

Давно известно и хорошо изучено влияние манифестного тиреотоксикоза на различные органы и системы. В последние годы большое количество исследований было посвящено влиянию субклинического тиреотоксикоза на организм. И хотя полученные данные противоречивы, совершенно очевидно, что уже при субклиническом тиреотоксикозе происходят изменения в сердечно-сосудистой системе и костной ткани.

Ключевые слова: субклинический тиреотоксикоз, сердечно-сосудистая система, частота сердечных сокращений, фибрилляция предсердий, минеральная плотность костной ткани

Введение

Тиреотоксикоз – синдром, встречающийся при различных патологических состояниях и проявляющийся повышением содержания трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), оказывающих чрезмерное воздействие на органы-мишени. На сегодняшний день доказано влияние манифестного тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему, костную ткань и другие органы и системы. Субклинический тиреотоксикоз характеризуется сниженным или неопределяемым уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне свободного Т4 (св. Т4) и свободного Т3 (св. Т3). При этом, как правило, какие-либо

симптомы отсутствуют или они неспецифичны [1–3].

Распространенность субклинического тиреотоксикоза

Результаты исследований показывают, что распространенность субклинического тиреотоксикоза варьирует от 0,6 до 3,9% населения – в зависимости от чувствительности метода исследования, используемого для определения ТТГ, и дефицита йода в регионе [1, 3]. Так, согласно данным исследования FHS, в котором участвовали 2007 пациентов 60 лет и старше, сниженный уровень ТТГ был выявлен у 3,9% больных (часть из них принимала препараты тиреоидных гормонов), манифестный тирео-

токсикоз – у 0,2% [3]. В колорадском исследовании субклинический тиреотоксикоз диагностирован в 2,1% случаев, в 20% из них пациенты принимали препараты тиреоидных гормонов [1]. В исследовании NHANES III (1988–1994) субклинический тиреотоксикоз отмечен у 0,8% популяции от 12 до 80 лет, манифестный тиреотоксикоз – у 0,5% [2].

Низкий уровень ТТГ чаще наблюдается у лиц старшего возраста, женщин и представителей негроидной расы.

В среднем в популяции частота субклинического тиреотоксикоза составляет около 2% [4–6]. В йоддефицитных регионах распространенность субклинического тиреотоксикоза может быть значительно выше.

Диагностика

Диагностика субклинических состояний функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ) стала возможной благодаря развитию лабораторных методов исследования. Она включает определение уровня ТТГ, Т4 и Т3, причем как свободных, так и связанных с белками.

Величина общего Т4 и Т3 в большей степени зависит от концентрации связывающих белков, чем

от нарушения функции ЩЖ. При повышении содержания транспортных белков (использование контрацептивов, беременность) или его снижении (уровень андрогенов, цирроз печени, нефротический синдром, генетические нарушения) изменяется общая концентрация гормонов, но не содержание свободных фракций.

Изменение концентрации связывающих белков способно осложнить интерпретацию результатов исследования. В этой связи определение св. Т4 и св. Т3 имеет большую диагностическую значимость.

Для определения функциональных нарушений ЩЖ важное значение имеет уровень ТТГ [7]. Современные высокочувствительные методы третьего поколения позволяют определить концентрацию ТТГ $< 0,01$ мЕд/л, поэтому с их помощью удастся выявить малейшие изменения данного показателя [2]. Созданная в 2002 г. рабочая группа, включавшая представителей Американской тиреоидологической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов, Эндокринологического общества, установила референсный интервал для ТТГ – 0,45–4,50 мЕд/л. Уровень ТТГ $< 0,1$ мЕд/л предложено считать существенно сниженным, от 0,1 до 0,45 мЕд/л – незначительно сниженным [8].

Этиология

Субклинический тиреотоксикоз принято подразделять на экзогенный и эндогенный. Причинами первого являются передозировка левотироксином при заместительной терапии гипотиреоза или супрессивной терапии у пациентов, получающих лечение по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, а также прием йодсодержащих препаратов, в частности амиодарона, рентгеноконтрастных средств. Причинами второго – болезнь Грейвса, многоузловой зоб и функциональная автономия ЩЖ [8–13]. Среди эндогенных причин первое место занимает болезнь Грейвса. По данным В. Brownlie и соавт., около 20% пациентов, получавших радиоiodотерапию или

подвергнутых субтотальной тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса, имеют низкий уровень ТТГ при нормальных сывороточных концентрациях св. Т3 и св. Т4. Низкий уровень ТТГ наблюдался у аналогичного количества пациентов, получавших медикаментозную тиреостатическую терапию [14, 15]. Однако болезнь Грейвса может быть причиной субклинического тиреотоксикоза и без предшествующего лечения манифестного тиреотоксикоза – так называемая ранняя болезнь Грейвса. Ее подтверждением служит диффузное усиление захвата изотопа при скintiграфии ЩЖ, а также положительные уровни антител к рецептору ТТГ [6, 16]. Субклинический тиреотоксикоз может быть следствием медленного восстановления функции гипофиза после лечения манифестного тиреотоксикоза [6, 17].

Вторая по частоте причина эндогенного субклинического тиреотоксикоза – многоузловой зоб. Значительно реже он развивается на фоне автономно функционирующей аденомы ЩЖ [14].

Изменение сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе

Влияние повышенной секреции гормонов ЩЖ на сердечно-сосудистую систему отмечено более 200 лет назад. В 1785 г. врач из Великобритании К. Парри выявил связь между опухолью в области ЩЖ и развитием сердечной недостаточности, указав при этом на гипертрофию сердца. Спустя 50 лет ирландский врач Р. Грейвс и немецкий врач К. Базедов независимо друг от друга описали у пациентов с увеличенной ЩЖ сердцебиение и экзофтальм. В дальнейшем на фоне гиперфункции ЩЖ были зафиксированы аритмия, изменение сократительной функции миокарда и периферическая вазодилатация.

Если сердечно-сосудистые проявления манифестного тиреотоксикоза хорошо изучены, в отношении влияния субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую

систему однозначных данных пока не получено.

Тем не менее сердечно-сосудистая патология может развиваться уже при субклиническом тиреотоксикозе. Так, некоторые исследования доказали, что хронотропные, инотропные и лизинотропные (то есть диастолическое расслабление) эффекты избытка тиреоидных гормонов на сердце при манифестном тиреотоксикозе отмечаются и при субклиническом, что обуславливает повышение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. У пациентов с субклиническим тиреотоксикозом 24-часовое мониторирование электрокардиограммы показало увеличение числа сердечных сокращений (по сравнению с пациентами с эутиреоидным состоянием) и преждевременных сокращений предсердий и желудочков [18, 19]. В двух небольших исследованиях у таких пациентов наблюдалось увеличение массы миокарда левого желудочка. Однако в более крупном исследовании эти данные не подтвердились [20, 21]. Неодинаковыми оказались результаты исследований по изучению систолической и диастолической функций различными неинвазивными методами [19, 22, 23]. Одни исследователи сообщали о нарушении диастолической функции, другие нет [22, 24].

Объяснить такие противоположные результаты можно различием в возрасте пациентов, выраженности снижения ТТГ, продолжительности субклинического тиреотоксикоза и причинах его развития. G. Leese и соавт. сравнивали частоту обращений по поводу ишемической болезни сердца пациентов, длительно принимавших препараты левотироксина. Установлено, что пациенты старше 65 лет, получавшие терапию, обращались по поводу данного заболевания чаще, чем пациенты, не получавшие подобную терапию (женщины – 2,7 против 0,7%, мужчины – 6,4 против 1,7%, $p < 0,01$) [25].

Субклинический тиреотоксикоз может быть связан и с изменениями показателей свертываемости крови [26, 27]. Некоторые из этих

изменений не являются клинически актуальными. Однако имеются данные о случаях развития тромбоза у пациентов с манифестным тиреотоксикозом, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований [28].

К дополнительным факторам риска развития атеросклероза относят более выраженное увеличение комплекса «интима – медиа» у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с пациентами с эутиреоидным состоянием или мягким гипотиреозом [29].

При субклиническом тиреотоксикозе повышается частота образования бляшек в каротидных артериях [30].

Мерцательная аритмия при субклиническом тиреотоксикозе

Манифестный и субклинический тиреотоксикоз, как правило, сопровождаются мерцательной аритмией и предсердной экстрасистолой [3, 31, 32]. Тиреоидные гормоны изменяют частоту сердечных сокращений, увеличивая диастолическую деполяризацию синусового узла и облегчая проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел. Кроме того, они влияют на предсердные миоциты, укорачивая их рефрактерный период. Это обуславливает электрическую гетерогенность и возможность повторной циркуляции возбуждения и предсердной фибрилляции. В условиях сокращения 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 пациентов с патологией сердца [33].

Оценке степени риска развития фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе было посвящено несколько крупных исследований. Так, J. Auer и соавт. обследовали 23 000 человек в возрасте 65–70 лет. Частота развития фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе

составила 13%, при манифестном тиреотоксикозе – 14%, при эутиреозе – 2% [34, 35]. В последующих исследованиях (n=5860, возраст – 65 лет и старше) мерцательная аритмия диагностирована у 5–9% пациентов с субклиническим тиреотоксикозом против 4–7% пациентов контрольной группы. Распространенность мерцательной аритмии была одинаковой как при уровне ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л, так и при уровне ТТГ <0,1 мЕд/л [3, 36].

Субклинический тиреотоксикоз и минеральная плотность костной ткани

Избыток тиреоидных гормонов способствует ускорению процессов костного ремоделирования, что приводит к отрицательному кальциевому балансу и потере костной массы. Манифестный тиреотоксикоз является фактором риска развития остеопороза и переломов. Роль субклинического тиреотоксикоза в метаболизме костной ткани и повышении риска переломов в настоящее время обсуждается. В исследованиях с участием животных показано, что избыток Т4 является причиной остеопении, которая более выражена в кортикальной кости, чем в трабекулярной. Противоречивые результаты получены в отношении сывороточной концентрации остеокальцина, маркера костеобразования, при эндогенном и экзогенном субклиническом тиреотоксикозе. В трех исследованиях наблюдалась слабая отрицательная корреляция между уровнями ТТГ и остеокальцина в сыворотке крови [37–39].

Тиреоидные гормоны влияют на ремоделирование костной ткани у пациентов с заболеваниями ЩЖ, воздействуя прямо или косвенно на активность остеокластов. ТТГ может оказывать влияние на костную ткань через взаимодействие со специфическими рецепторами, расположенными на клетках костной ткани. В некоторых исследованиях с участием животных доказано, что снижение минеральной плотности кости (МПК) может быть обусловлено дефицитом ТТГ, а не избытком тиреоидных гормонов [40]. Хотя

остеопороз, связанный с тиреотоксикозом, традиционно рассматривается как вторичное проявление нарушений функции ЩЖ. Следовательно, ТТГ напрямую влияет на процессы костного ремоделирования и резорбции.

Было проведено большое количество исследований по оценке МПК у пациенток как репродуктивного возраста, так и в период постменопаузы с экзогенным субклиническим тиреотоксикозом на фоне супрессивной терапии левотироксином (см. таблицу).

Однако полученные результаты о влиянии медикаментозного субклинического тиреотоксикоза на изменение МПК оказались неоднозначными. Одни исследователи указывали на снижение МПК у данной категории больных, другие – отрицали воздействие супрессивной дозы левотироксина на МПК [41–49].

В настоящее время доказано повышение риска переломов при манифестном тиреотоксикозе [50–52]. В отношении субклинического тиреотоксикоза данные противоречивы. Так, в одном из наиболее крупных исследований, включавшем 1180 пациентов, получавших заместительную терапию левотироксином, не было отмечено увеличение риска переломов у пациентов с уровнем ТТГ <0,05 МЕ/мл по сравнению с пациентами, у которых указанный показатель был в пределах нормы (0,5–5,5 МЕ/мл) [46]. Однако другое проспективное исследование показало, что у пациенток старше 65 лет с низким уровнем ТТГ (<0,1 МЕ/мл) риск переломов был выше в три раза в области бедра и в четыре раза в поясничном отделе позвоночника [53].

Результаты исследования, проведенного Ж.Е. Белой, подтвердили у пациенток с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом в период постменопаузы значимое снижение МПК, наиболее выраженное в костях кортикального строения. При экзогенном субклиническом тиреотоксикозе различий в МПК между пациентками основной и контрольной групп не выявлено. Кроме того, уровень маркеров кост-



Таблица. Метаанализ исследований, изучавших состояние МПК у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом

Исследователь	Заболевание	Длительность лечения, лет	Метод измерения МПК	Количество пациентов, абс.	Менопаузальный статус	Исследуемая часть скелета	Изменение МПК
D.S. Ross [41]	Гипотиреоз, диффузный зоб, узловой зоб, рак ЩЖ	> 5 > 10	ОФА	28 12	Пременопауза	Запястье	-4% -9%
H.N. Rosen [42]	Рак ЩЖ	2	ДРА	17 2	Пременопауза Постменопауза	Запястье Позвоночник Бедро	Недостаточно Недостаточно Недостаточно
C.M. Florkowski и соавт. [43]	Рак ЩЖ	9	ДРА	20 18	Пременопауза Постменопауза	Позвоночник Шейка бедра Позвоночник Шейка бедра	Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно
C.G. Miller и соавт. [44]	Рак ЩЖ, диффузный зоб	11	ДРА	23 27	Пременопауза Постменопауза	Позвоночник Шейка бедра Позвоночник Шейка бедра	Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно
J.A. Franklyn и соавт. [45]	Рак ЩЖ	8	ДРА	18 26	Пременопауза Постменопауза	Позвоночник Шейка бедра Трохантер Треугольник Варда Позвоночник Шейка бедра Трохантер Треугольник Варда	Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно Недостаточно
C. Marcocci [46]	Рак ЩЖ, диффузный зоб	10	ДРА	47	Пременопауза	Позвоночник Бедро	Недостаточно Недостаточно
T. Diamond и соавт. [47]	Рак ЩЖ	11	ОФА ДРА	14 10	Пременопауза Постменопауза	Запястье Позвоночник Шейка бедра Запястье Позвоночник Шейка бедра	Недостаточно Недостаточно -11% -11% -16% -23%
T.L. Paul и соавт. [46]	Рак ЩЖ, диффузный зоб, гипертиреозидизм или гипотиреоз в анамнезе	9,6	ДРА	31	Пременопауза	Позвоночник Шейка бедра Трохантер	Недостаточно -12,8% -10,1%
M.T. McDermott и соавт. [48]	Рак ЩЖ, диффузный зоб, узловой зоб	2,9–5,4	ОФА ДРА	24 44	Пременопауза Постменопауза	Запястье Позвоночник Шейка бедра	Снижение
A.W. Kung и соавт. [49]	Рак ЩЖ	12,2	ДРА	34	Постменопауза	Позвоночник Шейка бедра Трохантер Треугольник Варда	-18,3% -12,1% -13,1% -12,1%

Примечание. ОФА – однофотонная абсорбциометрия, ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

ного ремоделирования и резорбции был достоверно выше у пациенток с субклиническим тиреотоксикозом в период постменопаузы [54].

Заключение

За последние десять лет клиническая тиреоидология обогатилась

большим количеством исследований, выполненных с позиций доказательной медицины. Их авторы выявили поражение сердечно-сосудистой системы и изменение МПК у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом. Однако имеющиеся на сегодняшний день

данные противоречивы. Именно поэтому необходимо проведение дополнительных исследований с целью изучения влияния субклинического тиреотоксикоза на органы и системы, что позволит предотвратить развитие тяжелых осложнений. 🌐



Литература

1. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 4. P. 526–534.
2. 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. Vol. 87. № 2. P. 489–499.
3. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. № 19. P. 1249–1252.
4. Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H. 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. Vol. 10. № 6. P. 497–501.
5. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA.* 2004. Vol. 291. № 1. P. 228–238.
6. Wilson G.R., Curry R.W. Subclinical thyroid disease // *Amer. Fam. Physician.* 2005. Vol. 72. № 8. P. 1517–1524.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. Практическое руководство для врачей. 2012. С. 12–13.
8. Cooper D.S. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 1. P. 3–9.
9. Biondi B., Palmieri E.A., Klain M. et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. № 1. P. 1–9.
10. Ross D.S. Subclinical thyrotoxicosis // *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text* / eds. L.E. Braverman, R.D. Utiger. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
11. Papi G., Pearce E.N., Braverman L.E. et al. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. № 4. P. 349–361.
12. Cooper D.S. Hyperthyroidism // *Lancet.* 2003. Vol. 362. № 9382. P. 459–468.
13. Toft A.D. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 7. P. 512–516.
14. Boelaert K., Franklyn J.A. Thyroid hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 187. № 1. P. 1–15.
15. Brownlie B.E., Legge H.M. Thyrotropin results in euthyroid patients with a past history of hyperthyroidism // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* 1990. Vol. 122. № 5. P. 623–627.
16. Charkes N.D. The many causes of subclinical hyperthyroidism // *Thyroid.* 1996. Vol. 6. № 5. P. 391–396.
17. Faber J., Galloe A.M. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 1994. Vol. 130. № 4. P. 350–356.
18. Biondi B., Palmieri E.A., 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. Vol. 85. № 12. P. 4701–4705.
19. Sgarbi J.A., Villaca F.G., Garbeline B. et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 4. P. 1672–1677.
20. Pearce E.N., Yang Q., Benjamin E.J. et al. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study // *Thyroid.* 2010. Vol. 20. № 4. P. 369–373.
21. Dorr 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. Vol. 73. № 6. P. 821–826.
22. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 145. № 6. P. 691–696.
23. Yavuz H., Altunbas H., Balci M. Normal systolic time intervals in subclinical hyperthyroidism // *J. Endocrinol. Invest.* 2000. Vol. 23. P. 38.
24. Psaltopoulou T., Ilias I., Toumanidis S. et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism: Metabolic and cardiac parameters // *Eur. J. Intern. Med.* 2007. Vol. 18. № 5. P. 423–429.
25. Leese G.P., Jung R.T., 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. Vol. 37. № 6. P. 500–503.
26. Dorr M., Robinson D.M., Wallaschofski H. et al. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 2. P. 530–534.
27. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2006. Vol. 64. № 3. P. 323–329.
28. Franchini M., Lippi G., Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 387–392.
29. Volzke H., Robinson D.M., Schminke U. et al. Thyroid function and carotid wall thickness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 5. P. 2145–2149.
30. Dorr M., Empen K., Robinson D.M. 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. Vol. 159. № 2. P. 145–152.
31. Tenerz A., Forberg R., Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? // *J. Intern. Med.* 1990. Vol. 228. № 3. P. 229–233.
32. Machill K., Scholz G.H. Dependence of haemodynamic changes in hypothyroidism on age of patients and etiology hyperthyroidism // *Heart and thyroid.* / eds. E. Braverman, O. Eber, W. Langsteger. Wien, 1994.



33. Policar R., Feld G.K., Dittrich H.C. *et al.* Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias // J. Am. Coll. Cardiol. 1989. Vol. 14. № 4. P. 999–1002.
34. Auer J.A., Scheibner P., Mische T. *et al.* Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation // Am. Heart. J. 2001. Vol. 142. № 5. P. 838–842.
35. Gammage M.D., Parle J.V., Holder R.L. *et al.* Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. № 9. P. 928–934.
36. Surks M.I., Goswami G., Daniels G.H. The thyrotropin reference range should remain unchanged // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. № 9. P. 5489–5496.
37. Ross D.S., Ardisson L.J., Nussbaum S.R., Meskell M.J. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72. № 2. P. 507–509.
38. Guo C.Y., Weetman A.P., Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997. Vol. 46. № 3. P. 301–307.
39. Faber J., Overgaard K., Jarlov A.E., Christiansen C. Bone metabolism in premenopausal women with nontoxic goiter and reduced serum thyrotropin levels // Thyroidology. 1994. Vol. 6. № 1. P. 27–32.
40. Abe E., Mariani R.C., Yu W. *et al.* TSH is a negative regulator of skeletal remodeling // Cell. 2003. Vol. 115. № 2. P. 151–162.
41. Ross D. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy [Electronic resource]. 2010.
42. Rosen H.N., Moses A.C., Garber J. *et al.* Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 7. P. 2324–2330.
43. Florkowski C.M., Brownlie B.E., Elliot J.R. *et al.* Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma // N. Z. Med. 1993. Vol. 106. № 966. P. 443–444.
44. Müller C.G., Bayley T.A., Harrison J.E., Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance // Thyroid. 1995. Vol. 5. № 2. P. 81–87.
45. Franklyn J.A., Betteridge J., Daykin J. *et al.* Long-term thyroxine treatment and bone mineral density // Lancet. 1992. Vol. 340. № 8810. P. 9–13.
46. Paul T.L., Kerrigan J., Kelly A.M. *et al.* Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women // JAMA. 1988. Vol. 259. № 21. P. 3137–3141.
47. Diamond T., Nery L., Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72. № 6. P. 1184–1188.
48. McDermott M.T., Perloff J.J., Kidd G.S. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine-suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer // Calcif. Tissue Int. 1995. Vol. 56. № 6. P. 521–525.
49. Kung A.W., Lorentz T., Tam S.C. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in postmenopausal women // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1993. Vol. 39. № 5. P. 535–540.
50. Холодова Е.А., Шенелькевич А.П., Забаровская З.В. Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Практическое руководство для врачей. Минск: Белпринт, 2006.
51. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. *et al.* Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // N. Eng. J. Med. 1995. Vol. 332. № 12. P. 767–773.
52. Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C. *et al.* Risk for fracture in women with low serum levels of TSH // Ann. Intern. Med. 2001. Vol. 134. № 7. P. 561–568.
53. Vestergaard P., Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients // Thyroid. 2002. Vol. 12. № 5. P. 411–419.
54. Белая Ж.Е. Костный метаболизм и минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузе при субклиническом тиреотоксикозе различной этиологии. М., 2009.

Defeat of Cardiovascular System and Bone Tissue at a Subclinical Thyrotoxicosis

T.Yu. Demidova, I.N. Drozdova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Irina Nikolayevna Drozdova, docdrozdova@yandex.ru

The influence of a manifest thyrotoxicosis on various organs and systems is well known and it is well studied. In recent years, much research has been devoted to the effect of subclinical hyperthyroidism on the human body. And though the obtained data are contradictory, it is obvious that already at a subclinical thyrotoxicosis the changes occur in the cardiovascular system and a bone tissue.

Key words: subclinical thyrotoxicosis, cardiovascular system, heart rate, fibrillation of auricles, bone mineral density

Эндокринология