

Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Катышева Н.С., Бондаренко В.Л., Мальцева М.Н., Белякова Л.А., Эмануэль В.Л.

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА ГИПОФИЗА В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ МЕГАПОЛИСА СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, Россия

Распространённость субклинического гипотиреоза (СГ) велика и по данным различных исследований составляет от 3 до 21%. В Российской Федерации к настоящему моменту не существует крупных эпидемиологических исследований по оценке функционального состояния щитовидной железы. Представляется актуальным изучение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза у больных, обратившихся за помощью в клинические подразделения крупного стационара Северо-Западного региона для определения распространённости дисфункции щитовидной железы у больных разного пола и возраста. Обследовано 5303 больных, обратившихся в клиники ПСПбГМУ за 2017 г. У всех больных определяли уровень ТТГ и тироксина (T_4) свободного (T_4 св.). СГ считали повышение уровня ТТГ более 4,0 мМЕ/л при нормальном уровне T_4 св. Пациенты были разделены на группы по возрасту и уровню ТТГ в соответствии с существующими рекомендациями. Среди обследованных было 29,26% мужчин и 70,73% женщин. Средний возраст был $55,08 \pm 17,07$ года. Уровень ТТГ имел ненормальное распределение и в среднем составил 2,77 мМЕ/л (медиана ТТГ 1,73 мМЕ/л). У женщин уровень ТТГ был значимо выше во всех изучаемых группах больных ($p = 0,0001$). Среди женщин выявлены значимые различия по уровню ТТГ между группами пожилых и молодых больных ($p = 0,015$). Встречаемость СГ в общей группе больных 10,1%. У обследованных мужчин встречаемость СГ 7,3%, а в группе женщин – 11,3%. В группе пожилых больных частота СГ у женщин была в 2 раза выше, чем у мужчин. В большинстве (77,4%) случаев у больных с СГ уровень ТТГ находился в диапазоне 4,0–6,9 мМЕ/л. Клиническая значимость минимальной тиреоидной недостаточности требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: щитовидная железа; субклинический гипотиреоз; тиреотропный гормон гипофиза.

Для цитирования: Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Катышева Н.С., Бондаренко В.Л., Мальцева М.Н., Белякова Л.А., Эмануэль В.Л. Методические аспекты интерпретации референтных интервалов тиреотропного гормона гипофиза в многопрофильном стационаре мегаполиса Северо-Западного региона. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (9): 538-542. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-538-542>.

Volkova A.R., Dygun O.D., Katyshcheva N.S., Bondarenko V.L., Maltseva M.N., Belyakova L.A., Emanuel V.L.

METHODOLOGICAL ASPECTS OF INTERPRETATION OF THYROID-STIMULATING HORMONE REFERENCE INTERVALS IN THE NORTHWEST REGION MEGAPOLIS HOSPITAL

FSBEI HE «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russia

The prevalence of subclinical hypothyroidism (SH) is large and according to various studies is from 3 to 21%. In the Russian Federation to date, there are no major epidemiological studies assessing the functional state of the thyroid gland. It seems relevant to study the TSH level in patients who turned to the clinical units of a large hospital in the North-West region to determine the prevalence of thyroid dysfunction in patients of different sex and age. 5,303 patients were examined, who applied to the I.P. Pavlov SPbSMU clinics for 2017. In all patients the level of TSH and free T_4 was determined. SH was considered to increase the level of TSH more than 4.0 mIU/l at a normal level of free T_4 . Patients were divided into groups by age and TSH level in accordance with existing recommendations. Among the examined patients were 29.26% of men and 70.73% of women. The mean age was 55.08 ± 17.07 years. The TSH level had an abnormal distribution and averaged 2.77 mIU/l (TSH median 1.73 mIU/l). In women the level of TSH was significantly higher in all studied groups of patients ($p = 0.0001$). Among women, significant differences in the level of TSH between the elderly and young patients ($p = 0.015$) were found. The incidence of SH in the total group of patients was 10.1%. In the men surveyed, the incidence of SH was 7.3%, and in the female group - 11.3%. In the elderly patients, the incidence of subclinical hypothyroidism in women was 2 times higher than that of men. In most cases (77.4%) in patients with SH, the TSH level was in the range of 4.0-6.9 mIU / L. The clinical significance of minimal thyroid insufficiency requires further study.

Key words: thyroid gland, subclinical hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone.

For citation: Volkova A.R., Dygun O.D., Katyshcheva N.S., Bondarenko V.L., Maltseva M.N., Belyakova L.A., Emanuel V.L. Methodological aspects of interpretation of thyroid-stimulating hormone reference intervals in the Northwest region megapolis hospital. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (9): (in Russ.) 538-542. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-9-538-542>.

For correspondence: Volkova A.R., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Faculty therapy department with the course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with the clinic; e-mail: volkovaa@mail.ru

Information about authors:

Volkova A.R., <http://orcid.org/0000-0002-5189-9365>

Dygun O.D., <http://orcid.org/0000-0001-8991-0323>

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 23.05.2018
Accepted 13.06.2018

Для корреспонденции: Волкова Анна Ральфовна, докт. мед. наук, проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой; e-mail: volkovaa@mail.ru

Введение. Распространённость субклинического гипотиреоза (СГ) в популяции достаточно высока и зависит от пола, возраста, расы и региона проживания [6]. Так, в Великобритании наблюдалось 2779 человек в течение 20 лет (Whickham survey). Распространённость СГ была 8,0% в общей группе обследованных и у 10,0% женщин старше 55 лет. У мужчин СГ был выявлен в 3,0% случаев [24]. В исследование, проводившееся в Колорадо, было включено 25 682 жителей США. Распространённость СГ составила 9,0% среди взрослого населения. Процент людей с повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза был большим среди женщин (4–21) в сравнении с мужчинами (3–16) во всех возрастных группах [7]. В Фремингемском исследовании СГ выявлен у 9,5% обследованных (уровень ТТГ более 5,0 мМЕ/л) [21]. В Healthy Aging Study выявляемость субклинического гипотиреоза была 12,4% (уровень ТТГ > 4,5 мМЕ/л, средний возраст обследованных 74,7 года) [18]. В Роттердамское исследование [15] было включено 11 149 женщин старше 60 лет. Субклинический гипотиреоз выявлен у 10,8% обследованных женщин. Впервые было показано, что субклинический гипотиреоз – независимый фактор риска сердечно-сосудистых событий.

До настоящего времени однозначно не решено, какой диапазон значений ТТГ принимать за нормальный уровень. В общей популяции распространённость различных концентраций ТТГ в крови характеризуется ненормальным распределением [5]: у 70 – 80% людей уровень ТТГ находится между 0,3–2,0 мМЕ/л, при этом у 97% он менее 5,0 мМЕ/л [11]. Согласно существующим рекомендациям [4], нормальным следует считать уровень ТТГ 0,4–4,0 мМЕ/л.

По данным эпидемиологических исследований, у лиц старшей возрастной группы часто выявляется повышение уровня ТТГ. В исследовании NHANES III (1988–1994) показано [22], что у лиц старше 70 лет частота выявления СГ составила 15,1% (проанализирована популяция 16 533 человека, СГ считали повышение уровня ТТГ более 4,5 мМЕ/л). При дальнейшем анализе были исключены носители антитиреоидных антител. Размер выборки составил 14 376 человек, 9,9% людей старше 70 лет имели уровень ТТГ выше 4,5 мМЕ/л. Для лиц старше 60 лет 97,5% перцентиль ТТГ составил 7,49 мМЕ/л, у 70% популяции старше 80 лет ТТГ находился в диапазоне 4,5–7,49 мМЕ/л. Также было показано, что в 30% случаев повышение уровня ТТГ с возрастом не зависит от наличия антитиреоидных антител.

Клиническая значимость скрытых нарушений функции щитовидной железы до сих пор оспаривается. Известно, что гипотиреоз ассоциирован с атерогенной дислипидемией [10], гипергомоцистеинемией [9], диастолической дисфункцией миокарда, нарушением синтеза и секреции оксида азота, уменьшением синтеза структурных белков миокарда [2, 17]. Однако значение умеренного повышения уровня ТТГ в плане сердечно-сосудистых исходов доказано для уровня ТТГ > 7,0 мМЕ/л. Так, по результатам крупного метаанализа 18 исследований (73 000 больных) было показано, что риск сердечно-сосудистой смертности и сердечной недостаточности увеличивался при уровне ТТГ > 7,0 мМЕ/л. Уровень ТТГ от 0,45 до 6,99 мМЕ/л не был ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [12]. В большинстве случаев у больных субклиническим гипотиреозом выявляют умеренное повышение уровня ТТГ от 4,0 до 7,0 мМЕ/л. Таким образом, клиническая

значимость минимальной тиреоидной недостаточности, особенно у пожилых лиц, до сих пор не определена.

В настоящее время большинство специалистов считают, что скрининговое определение уровня ТТГ в общей популяции дорого и экономически нецелесообразно. В то же время симптомы гипотиреоза, как правило, неспецифичны, и отсутствие явной симптоматики не исключает наличия гипотиреоза у конкретного больного по лабораторным данным [4]. Поэтому «агрессивный поиск новых случаев гипотиреоза» рекомендуется пациентам с наличием высокого риска развития гипотиреоза [4]. Большинство специалистов считают необходимым скрининговое определение уровня ТТГ всем больным, обратившимся за медицинской помощью. Поэтому в литературе последних лет приводятся результаты анализов баз данных о функциональном состоянии щитовидной железы среди пациентов крупных госпиталей и амбулаторного звена. Так, в исследовании, проведенном в Бирменгеме (Великобритания) [19], была использована база данных учреждений первичного звена. В исследование было включено 1210 пациентов старше 60 лет, которые обратились за помощью. Выявляемость СГ составила 11,6% среди женщин и 2,9% среди мужчин. По результатам исследования, проведенного на базе эндокринологического подразделения Jinnah Postgraduate Medical Centre, было проанализировано 4448 историй болезней. У 9,42% пациентов выявлен СГ [13].

У пациентов старших возрастных групп (старше 85 лет) наличие СГ и терапия левотироксином не влияют на прогноз [14]. Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общая смертность не увеличивались у пациентов старческого возраста с умеренным повышением уровня ТТГ в Cardiovascular Health Study [16]. Более того, заместительная терапия левотироксином у пожилых пациентов при умеренном повышении уровня ТТГ не была ассоциирована с какими-либо преимуществами в плане сердечно-сосудистых исходов [20]. Это свидетельствует о том, что у пациентов старших возрастных групп повышение уровня ТТГ, возможно, является физиологическим. Это может быть связано со снижением биологической активности ТТГ или патологическим гликозилированием молекулы ТТГ, снижением активности дейодиназы 2-го типа [8]. В связи с этим в литературе обсуждается вопрос о некотором повышении нормативов ТТГ для лиц старшей возрастной группы [3, 20, 23., 25.].

В настоящее время в Санкт-Петербурге не представлены какие-либо данные эпидемиологических наблюдений по проблеме субклинического гипотиреоза. Поэтому представляется актуальным обследование большой когорты больных, проживающих в регионе пограничного йодообеспечения [1], на примере крупного многопрофильного госпиталя для определения встречаемости СГ, ассоциации СГ с полом, возрастом обследованных больных. Представляется важным определить соотношение больных с нормальным, пограничным и повышенным уровнем ТТГ гипофиза.

Цель исследования – определить уровень ТТГ гипофиза у больных, обратившихся за помощью в клинические подразделения ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, а также распространённость дисфункции щитовидной железы у больных разного пола и возраста

Материал и методы. В исследование включено 5303 пациента различных клинических подразделений ПСПбГМУ за 2017 г. Исследование одобрено Этиче-

Таблица 1

Медиана ТТГ гипофиза у больных различных возрастных групп

Группа больных	Число больных		Медиана ТТГ, мМЕ/л
	абс.	%	
0	359	6,78	1,87
1	982	18,54	1,64
2	1537	29,03	1,66
3	1735	32,77	1,75
4	659	12,45	1,90
5	23	0,43	1,84
Всего	5295	100,00	

ским комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Все больные подписали информированное согласие по процедурам обследования в клиниках ПСПбГМУ. Всем больным проводили скрининговое определение уровня ТТГ. При повышении уровня ТТГ > 4,0 мМЕ/л у больных определяли уровень свободного тироксина (Т₄ св.). Субклиническим гипотиреозом считали уровень ТТГ > 4,0 мМЕ/л при нормальном уровне Т₄ св. Для анализа распределения по полу и возрасту обратившихся за помощью больных использовали базу данных клинических подразделений ПСПбГМУ (QMS). Уровень ТТГ определяли методом ИФА реагентами 3-го поколения с использованием анализатора Beckman Coulter. При измерении с помощью данной методики ложно завышенные уровни ТТГ (макро-ТТГ) автоматически не учитывались. За нормальный уровень ТТГ принимались значения от 0,50 до 2,4 мМЕ/л (группа 1). Уровень ТТГ менее 0,5 мМЕ/л соответствовало низкому значению ТТГ (группа 0). Уровень ТТГ от 2,5 до 4,0 мМЕ/л соответствовал пограничному значению (группа 2). Уровень ТТГ более 4,0 мМЕ/л соответствовал субклиническому гипотиреозу при условии нормального уровня Т₄ св. (группа 3). Уровень Т₄ св. определяли при помощи ACCESS® IMMUNOASSAY SYSTEMS. Референсный интервал для Т₄ св. был 7,8 – 14,3 пмоль/л. Уровень ТТГ более 10,0 мМЕ/л считали манифестным гипотиреозом (группа 4). В соответствии с классификацией ВОЗ использовали градацию больных по возрасту: группа 0 – юный возраст (18–24 года), группа 1 – молодой возраст (25–44 года), группа 2 – средний возраст (45–59 лет), группа 3 – пожилой возраст (60–74 года), группа 4 – старческий возраст (75–89 лет) и группа 5 – долгожители (90 лет и старше). Для статистической обработки данных использовали программный пакет Statistica версия 12. Несмотря на большой объем выборки, исследуемые параметры имели ненормальное

распределение (негауссовское) в соответствии с критериями Колмогорова – Смирнова, поэтому использовались непараметрические критерии Манна – Уитни в случае двух переменных и критерии Краскела – Уоллеса в случае трех группирующих и более. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$. Категориальные данные описаны с помощью частот и процентов. Для анализа использовались таблицы сопряженности и методы χ^2 или чувствительный критерий Фишера в случае малого числа наблюдения.

Результаты. Среди обследованных больных мужчин было 1554 (29,26%) и женщин 3749 (70,73%). Уровень ТТГ был от 0,00 до 100,00 мМЕ/л и в среднем составил 2,77 мМЕ/л. Медиана ТТГ составила 1,73 (1,10–2,75) мМЕ/л. В общей группе больных 2,5-й и 97,5-й процентиля составили 0,14 и 9,78 мМЕ/л соответственно.

У мужчин средний уровень ТТГ был равен $2,47 \pm 0,15$ мМЕ/л. Медиана ТТГ составила 1,55 мМЕ/л. У женщин средний уровень ТТГ был $2,88 \pm 0,09$ мМЕ/л, медиана 1,83 мМЕ/л. У женщин уровень ТТГ был значимо выше во всех изучаемых группах больных ($p = 0,0001$) (см. рисунок).

Возраст обследованных больных варьировал от 18,00 до 94,00 лет и в среднем составил $55,08 \pm 17,07$ лет.

У мужчин средний возраст был $55,11 \pm 16,59$ года, у женщин – $55,07 \pm 17,26$ года. Группы мужчин и женщин сопоставимы по возрасту, каких-либо значимых различий не выявлено.

Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1.

Была изучена корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и возрастом обследованных больных: линейной зависимости выявлено не было, но значения ТТГ в некоторых возрастных группах значимо различались.

При использовании непараметрических методов статистического анализа были выявлены значимые различия между уровнем ТТГ и возрастом обследованных больных ($p = 0,003$). Так, в группе молодых пациентов (группа 1) и в группе старческого возраста (группа 4) медиана ТТГ составила 1,64 мМЕ/л (среднее значение 2,4 мМЕ/л) и 1,75 мМЕ/л (среднее значение 2,8 мМЕ/л) соответственно ($p = 0,018$). Группа среднего возраста (группа 2) и группа пациентов старческого возраста (группа 4) также значимо различались по уровню ТТГ. Медиана ТТГ в группе 2 составила 1,66 мМЕ/л (среднее значение 2,7 мМЕ/л), а в группе 4 – 1,75 мМЕ/л (среднее значение 2,8 мМЕ/л) соответственно ($p = 0,009$). Таким образом, группа больных старческого возраста по уровню ТТГ значимо отличалась от пациентов молодого и среднего возраста.

Проанализирована зависимость между возрастом

Таблица 2

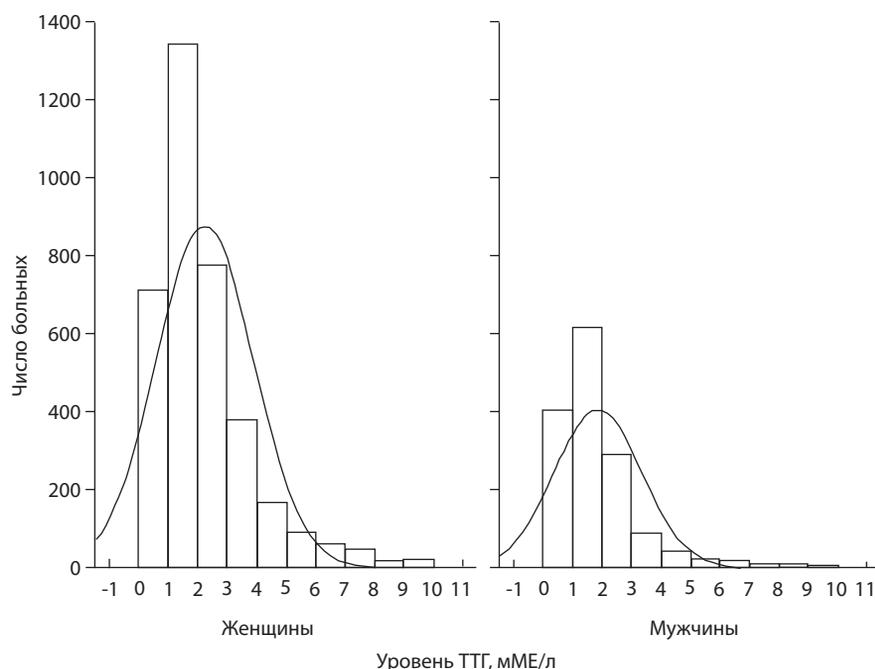
Распределение обследованных больных в зависимости от уровня ТТГ гипофиза

Группа больных по уровню ТТГ	Число больных		Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0 (< 0,5 мМЕ/л)	353	6,78	121	34,3	232	65,7
1 (0,5–2,4 мМЕ/л)	3384	63,96	1091	32,2	2293	67,76
2 (2,5–3,9 мМЕ/л)	877	16,68	189	21,5	688	78,5
3 (4,0–10,0 мМЕ/л)	530	10,12	112	21,13	418	78,87
4 (> 10,0 мМЕ/л)	124	2,46	28	22,6	96	77,4

Таблица 3

Распределение больных по уровню ТТГ в группах мужчин и женщин

Группа больных (уровень ТТГ, мМЕ/л)	Мужчины, %	Женщины, %	p
Группа 0 (< 0,5)	7,1	6,2	0,05
Группа 1 (0,5–2,4)	70,8	61,5	0,05
Группа 2 (2,5–3,9)	12,3	18,5	0,05
Группа 3 (4,0–10,0)	7,3	11,2	0,0001
Группа 4 (> 10,0)	1,8	2,6	0,0001
Всего	100	100	



Распределение уровня тиреотропного гормона гипофиза в группе обследованных мужчин и женщин. На оси ординат вместо количество написать число, и убрать; на оси абсцисс после ТТГ поставить запятую и убрать скобки мМЕ/л.

больных и уровнем ТТГ в группах мужчин и женщин. У мужчин каких-либо значимых различий в уровне ТТГ между возрастными группами не выявлено. Среди женщин выявлены значимые различия по уровню ТТГ между группой пожилых (группа 3) и молодых (группа 1) больных ($p = 0,015$).

Уровень ТТГ анализировали в соответствии с существующими рекомендациями (как указано ранее).

Группу 3 (уровень ТТГ от 4,0 до 10,0 мМЕ/л) считали субклиническим гипотиреозом при наличии нормального уровня T_4 св. Распределение больных по группам в соответствии с уровнем ТТГ представлено в табл. 2.

Как видно из представленных данных, у большинства (63,96%) больных уровень ТТГ находился в диапазоне нормальных значений, у 16,68% больных уровень ТТГ находился в диапазоне пограничных значений, 10,12% больных имели СГ и у 2,46% обследованных больных был выявлен манифестный гипотиреоз.

Выявлена высокозначимая зависимость между уровнем ТТГ и полом обследованных больных. У женщин повышение уровня ТТГ встречалось значимо чаще. В группах с повышенным уровнем ТТГ (группа 3 и 4 по уровню ТТГ) число женщин было значимо больше ($p = 0,0001$).

Распределение пациентов по уровню ТТГ в группах мужчин и женщин также значимо ($p = 0,0001$) различалось (табл. 3).

Как видно из представленных данных, частота субклинического гипотиреоза (ТТГ от 4,0 до 10,0 мМЕ/л) была значимо выше у женщин (11,2%), чем у мужчин (7,3%) ($p = 0,0001$).

Таким образом, уровень ТТГ был значимо выше у женщин, и повышение уровня ТТГ у женщин чаще выявляли в старших возрастных группах. У мужчин уровень ТТГ в целом был значимо ниже, чем у женщин, и значимых возрастных различий выявлено не было.

При расчёте отношения шансов с использованием метода логистической регрессии было показано, что риск субклинического гипотиреоза у женщин выше в 1,78 раза (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,42–2,21). Пожилой возраст также был сопряжён с увеличением риска СГ. Так, у пациентов пожилого возраста (группа 3 по возрасту) по сравнению с молодыми пациентами (группа 1 по возрасту) риск СГ составил 1,49 (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,13–1,97). В группе пожилых женщин (группа 3 по возрасту) риск субклинического гипотиреоза был 1,6 (ОШ 1,60, 95% ДИ 1,18–2,17). Таким образом, повышение уровня ТТГ и частота СГ в обследованной выборке больных была ассоциирована с женским полом и пожилым возрастом пациентов.

Представлялось актуальным изучить распределение уровня ТТГ в группе больных с СГ. Как указывалось ранее, у большинства больных с СГ наблюдается повышение уровня ТТГ от 4,0 до 7,0 мМЕ/л [9]. Более того, по результатам проспективных

наблюдений повышение уровня ТТГ более 7,0 мМЕ/л имеет клиническую значимость и ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [12]. Поэтому среди больных с СГ была выделена группа больных с уровнем ТТГ от 4,0 до 6,9 мМЕ/л. Было показано, что у 77,4% больных ($n = 410$) уровень ТТГ находится в интервале 4,0–6,9 мМЕ/л.

В группе пожилых женщин (группа 3 по возрасту) частота выявления СГ составила 13,34%, а в группе пожилых мужчин (группа 3 по возрасту) она составила 6,10%. Таким образом, встречаемость СГ у женщин пожилого возраста была в 2 раза выше по сравнению с мужчинами пожилого возраста. У мужчин старческого возраста и долгожителей (группа 4 и 5 по возрасту) СГ выявлялся в 15,38 и 14,29% случаев соответственно.

Обсуждение. В Санкт-Петербурге впервые представлены данные обследования функционального состояния щитовидной железы у больных крупного госпиталя. Была показана высокая встречаемость СГ среди обследованных больных. Уровень ТТГ гипофиза значимо различался у обследованных женщин и мужчин различного возраста. У большинства больных с СГ отмечается умеренное повышение уровня ТТГ – до 7,0 мМЕ/л. Поскольку клиническая значимость и влияние на сердечно-сосудистые исходы небольшого повышения уровня ТТГ – до 7,0 мМЕ/л – не доказаны, выявляется все больше оснований для пересмотра верхней границы нормы ТТГ для пожилых больных. По мнению ряда авторов [5], небольшое повышение уровня ТТГ у больных пожилого и старческого возраста не влияет на прогноз. Небольшое повышение ТТГ, возможно, является физиологическим и связано либо с гликозилированием молекулы ТТГ, либо с уменьшением активности дейодиназы 2-го типа в гипофизе. Клиническая значимость минимальной тиреоидной недостаточности требует дальнейшего изучения.

Выводы

Уровень ТТГ имеет ненормальное распределение.

Уровни ТТГ значительно различаются у мужчин и женщин разного возраста. Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с женским полом и старшим возрастом.

Встречаемость субклинического гипотериоза в общей группе больных была 10,1%, у обследованных мужчин – 7,3%, у женщин – 11,3%. В группе пожилых больных частота субклинического гипотериоза у женщин была в 2 раза выше, чем у мужчин.

У 77,4% больных с субклиническим гипотериозом уровень ТТГ был в диапазоне 4,0–6,9 мМЕ/л.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5–25 см. REFERENCES)

1. Дора С.В., Красильникова Е.И., Волкова А.Р., Кравцова В.Д., Шляхто Е.В. Результаты эпидемиологического исследования по оценке йодного обеспечения Санкт-Петербурга. *Клиническая и экспериментальная тиреологика*. 2011; 7(3): 37–41.
2. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Влияние гипотериоза на сердечно-сосудистую систему. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016; 2(15): 21–30.
3. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Морозова Е.П., Дурьгина Е.М., Казакова Л.В. Модифицирующее влияние субклинического гипотериоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней. *Клиническая и экспериментальная тиреологика*. 2015; 11(2): 55–62.
4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреодной ассоциации по диагностике и лечению гипотериоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреологика*. 2012; 8(3): 9–16.

REFERENCES

1. Dora S.V., Krasilnikova E.I., Volkova A.R., Kravtsova V.D., Shlyakhto E.V. The results of epidemiological study on the evaluation of iodine supply in St. Petersburg. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2011; 7(3): 37–41. (in Russian)
2. Drapkina O.M., Gegenava B.B., Morgunova T.B., Fadeev V.V. The influence of hypothyroidism on the cardiovascular system. *Endokriologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2016; 2(15): 21–30. (in Russian)
3. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Morozova E.P., Durygina E.M., Kazakova L.V. Modifying effect of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: the relationship with hidden ineffectiveness of treatment, the daily profile of blood pressure and target organs condition. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2015; 11(2): 55–62. (in Russian)
4. Fadeev V.V. Based on the clinical recommendations of the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association for Diagnosis and Treatment of Hypothyroidism in Adults. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2012; 8(3): 9–16. (in Russian)
5. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 3584–7.
6. Braverman L.E, Cooper D. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fun-

- damental and Clinical Text. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 628–33.
7. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(4): 526–34.
8. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012; 379(9821): 1142–54.
9. Deicher R., Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid*. 2002; 12(8): 733–6.
10. Duntas L.H., Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med. Clin. North. Am.* 2012; 96(2): 269–81.
11. Fatourech V., Klee G.G., Grebe S.K., Bahn R.S., Brennan M.D., Hay I.D. et al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. *JAMA*. 2003; 290: 3195–6.
12. Floriani C., Gencer B., Collet T.-H., Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur. Heart. J.* 2018; 39(7): 503–7.
13. Franklyn J.A. The thyroid – too much and too little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2013; 78(1): 1–8.
14. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J.M., Meinders A.E., Frolich M., Westendorp R.G.J. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004; 292(21): 2591–9.
15. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann. Intern Med.* 2000; 132(4): 270–8.
16. Hyland K.A., Arnold A.M., Lee J.S., Cappola A.R. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(2): 533–40.
17. Iervasi G., Pingitore A. Thyroid and Heart Failure: From Pathophysiology to Clinics. Springer Science & Business Media; 2009: 23–4.
18. Kim Y.A., Park Y.J. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol. Metab. (Seoul, Korea)*. 2014; 29(1): 20–9.
19. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W., Jones S.C., Sheppard M.C. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1991; 34(1): 77–83.
20. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H.S. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172(10): 811–7.
21. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M., McNamara P., Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145(8): 1386–8.
22. Surks M.I., Hollowell J.G. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(12): 4575–82.
23. Taylor P.N., Razvi S., Pearce S.H., Dayan C.M. Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(9): 3562–71.
24. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R., Appleton D., Brewis M., Clark F. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1977; 7(6): 481–93.
25. Wartofsky L., Dickey R.A. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(9): 5483–8.