

# Патологія



Том 17, № 3(50), вересень – грудень 2020 р.

## Редакційна колегія

Головний редактор – проф. В.О. Туманський  
Заст. гол. редактора – проф. А.В. Абрамов  
Відповідальний секретар – проф. С.І. Тертишний

чл.-кор. РАМН, проф. Н.М. Анічков (Санкт-Петербург, РФ)  
д.м.н. С.І. Воротинцев (Запоріжжя)  
проф. О.В. Ганчева (Запоріжжя)  
проф. С.Г. Гичка (Київ)  
проф. А.І. Гоженко (Одеса)  
проф. О.А. Григор'єва (Запоріжжя)  
проф. І.С. Давиденко (Чернівці)  
проф. О.О. Дядик (Київ)  
проф. М. Єлень (Вроцлав, Польща)  
проф. С. М. Завгородній (Запоріжжя)  
чл.-кор. НАМН України, проф. Т.Д. Задорожна (Київ)  
проф. К.Д. Захаровські (Франкфурт, ФРН)  
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. Д.Д. Зербіно (Львів)  
чл.-кор. РАМН, проф. Л.В. Кактурський (Москва, РФ)  
проф. О.М. Камишний (Запоріжжя)  
проф. С.М. Киселев (Запоріжжя)  
проф. А.В. Клименко (Запоріжжя)  
проф. М.Ю. Колесник (Запоріжжя)  
проф. Д. Контогеоргос (Афіни, Греція)  
проф. Г.О. Леженко (Запоріжжя)  
проф. Н.С. Михайловська (Запоріжжя)  
проф. М.К. Недзьведь (Мінськ, Республіка Білорусь)  
проф. С.В. Петров (Казань, РФ)  
проф. Ю.О. Поспішіль (Львів)  
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. О.Г. Резніков (Київ)  
проф. Д.Г. Рекалов (Запоріжжя)  
проф. О.С. Решетнікова (Калінінград, РФ)  
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. А.М. Романенко (Київ)  
проф. А.М. Романюк (Суми)  
чл.-кор. НАН України, проф. Г.Г. Скібо (Київ)  
проф. І.В. Сорокіна (Харків)  
проф. В.О. Шаврін (Запоріжжя)  
проф. І.С. Шпонька (Дніпро)

## Editorial Board

Editor-in-Chief – V.O. Tumanskiy  
Deputy Editor-in-Chief – A.V. Abramov  
Executive secretary – S.I. Tertshnyi  
N.M. Anichkov (St. Petersburg, RF)  
I.S. Davydenko (Chernivtsi, Ukraine)  
O.O. Dyadyk (Kyiv, Ukraine)  
A.I. Gozhenko (Odesa, Ukraine)  
S.H. Gychka (Kyiv, Ukraine)  
O.V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O.A. Hryhorieva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M. Jeleń (Wroclaw, Poland)  
L.V. Kakturskiy (Moscow, RF)  
O.M. Kamyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S.M. Kyselov (Zaporizhzhia, Ukraine)  
A.V. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
G. Kontogeorgos (Athens, Greece)  
G.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
N.S. Mykhailovska (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M.K. Nedzved (Minsk, Belarus)  
S.V. Petrov (Kazan, RF)  
Yu.O. Pospishil (Lviv, Ukraine)  
M.D. Rekalov (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I.S. Reshetnikova (Kaliningrad, RF)  
O.H. Reznikov (Kyiv, Ukraine)  
A.M. Romanenko (Kyiv, Ukraine)  
A.M. Romaniuk (Sumy, Ukraine)  
V.O. Shavrin (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I.S. Shponka (Dnipro, Ukraine)  
H.H. Skibo (Kyiv, Ukraine)  
I.V. Sorokina (Kharkiv, Ukraine)  
S.I. Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)  
K.D. Zacharowski (Frankfurt, Germany)  
T.D. Zadorozhna (Kyiv, Ukraine)  
S.M. Zavhorodniy (Zaporizhzhia, Ukraine)  
D.D. Zerbino (Lviv, Ukraine)

## Науково-практичний медичний журнал Запорізького державного медичного університету

Заснований у жовтні 2004 р.  
Виходить один раз на 4 місяці.  
Свідоцтво про реєстрацію  
КВ № 20604-10404  
від 27.02.2014 р.  
Передплатний індекс – 95911.

### Атестований

як наукове фахове видання України категорії «А», в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт доктора філософії, доктора та кандидата наук. Галузь знань – охорона здоров'я (22); спеціальності: медицина – 222, педіатрія – 228, стоматологія – 221, технології медичної діагностики та лікування – 224 (наказ МОН України № 1301 від 15.10.2019 р.)

### Журнал включений до

#### WEB OF SCIENCE™

та інші міжнародні наукометричні бази даних. Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою Double-blind.

### Ліцензія Creative Commons



### Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ  
протокол № 6 від 15.12.2020 р.  
Підписано до друку  
23.12.2020 р.

### Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу В.М. Миклашевський  
Літературний редактор  
О.С. Савеленко  
Технічний редактор  
Ю.В. Полупан

### Адреса редакції і видавця:

69035, Україна, м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,  
e-mail: [med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)  
<http://pat.zsmu.edu.ua>

### Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»  
69068, м. Запоріжжя,  
вул. Кругова, 165/18  
e-mail: [xpresszp@gmail.com](mailto:xpresszp@gmail.com)  
Свідоцтво про державну реєстрацію  
АОО №198468 від 01.07.1999 р.  
Формат 60x84/8.  
© Папір крейдяний, безкислотний,  
Умов. друк. арк. 6. Тираж 200 прим.  
Зам. № 12/20.

## Pathologia

Volume 17 No. 3 September – December 2020

Scientific Medical Journal. Established in October 2004  
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,  
Zaporizhzhia, 69035,  
UKRAINE  
e-mail: [med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)  
<http://pat.zsmu.edu.ua>

## Вибір редакції

**Джордж Контгеоргос**

Різноманіття освіти з патології у світі та перспективи Міжнародної академії патології

## Оригінальні дослідження

**Захарцева Л. М., Яновицька М. О.**

Пухлинноінфільтруючі лімфоцити при тричі негативних карциномах молочної залози

**Серік С. А., Сердобінська-Канівець Е. М., Бондар Т. М.**

Циркулювальні мікроРНК у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

**Солов'юк О. А., Кулинич Р. Л.**

Вплив дапагліфлозину на структурно-функціональні властивості артеріальних судин у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням

**Коваль С. М., Снігурська І. О., Юшко К. О.**

Філотипи мікробиоти кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням

**Новіков Є. В., Потапенко М. С.**

Вплив статинотерапії на серцево-судинне ремоделювання при артеріальній гіпертензії, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

**Задорожна Т. Д., Коломієць О. В., Туманова Л. Є., Кирихевич С. М.**

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль із гіперпролактинемією в анамнезі

**Труба Я. П., Лазоршинець В. В., Секель Р. І., Дзюрий І. В., Головенко О. С.**

Вибір тактики хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти в поєднанні з дефектом міжшлуночнової перетинки в немовлят

**Клевакіна О. Ю., Анікін І. О.**

Застосування ранньої неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

**Черній В. І., Штомпель І. В.**

Неінвазивний контроль споживання кисню під час інгаляційної анестезії за методом Minimal flow протягом антирефлюксних лапароскопічних утручань

**Муравйов П. Т., Запорожченко Б. С., Бородаєв І. Є., Кіричнікова К. П., Шевченко В. Г., Волков В. Б., Хархурі Макрем**

Вплив гіпербілірубінемії на інтенсивність болю у хворих на рак панкреатобіліарної зони протягом періопераційного періоду

**Фіщенко Я. В., Рой І. В., Владимиров О. А., Кравчук Л. Д., Блонський Р. І.**

Наш досвід застосування одностороннього біпортального ендоскопічного поперекового міжтілового спондилодезу (UBLIF) і заднього поперекового міжтілового спондилодезу (PLIF) у лікуванні пацієнтів зі стенозом хребетного каналу поперекового відділу хребта

**Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуль К. О., Осауленко В. В.**

Вивчення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки коронарної артерії у хворих із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D

## Editorial

**282 George Kontogeorgos**

The diversity of education in pathology worldwide and perspectives of the International Academy of Pathology

## Original research

**287 Zakhartseva L. M., Yanovytska M. O.**

Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer

**295 Serik S. A., Serdobinska-Kanivets E. M., Bondar T. M.**

Circulating microRNAs in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes mellitus

**306 Soloviuk O. A., Kulynych R. L.**

Effect of dapagliflozin on the structural and functional properties of arterial vessels in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity

**313 Koval S. M., Snihurska I. O., Yushko K. O.**

Phlotypes of intestinal microbiotes in patients with arterial hypertension and abdominal obesity

**319 Novikov Ye. V., Potapenko M. S.**

Influence of the statin therapy on cardiovascular remodeling in arterial hypertension, combined with subclinical hypothyroidism

**325 Zadorozhna T. D., Kolomiets O. V., Tumanova L. Ye., Kylykhevych S. M.**

Morphological and immunohistochemical features of placenta in postpartum women with hyperprolactinemia history

**332 Truba Ya. P., Lazoryshynets V. V., Sekelyk R. I., Dziuryi I. V., Holovenko O. S.**

The choice of tactic for surgical treatment of aortic arch hypoplasia with ventricular septal defect in infants

**338 Klievakina O. Yu., Anikin I. O.**

Use of early non-invasive artificial ventilation in full term newborns with moderate and severe hypoxic ischemic encephalopathy

**344 Chernii V. I., Shtompel I. V.**

Non-invasive control of oxygen consumption during inhalation anesthesia of antireflux laparoscopic interventions by the method of Minimal flow

**351 Muraviov P. T., Zaporozhchenko B. S., Borodaiev I. Ye., Kirpichnikova K. P., Shevchenko V. H., Volkov V. B., Harhuri Makrem**

The effect of hyperbilirubinemia on pain intensity in patients with pancreatobiliary cancer during perioperative period

**356 Fishchenko Ia. V., Roy I. V., Vladymirov O. A., Kravchuk L. D., Blonskyi R. I.**

Our experience with the use of unilateral biportal endoscopic lumbar interbody fusion (UBLIF) and posterior lumbar interbody fusion (PLIF) in the treatment of patients with spinal stenosis of the lumbar spine

**363 Nykonenko O. S., Nykonenko A. O., Chmul K. O., Osaulenko V. V.**

A study of the degree of inflammatory response of atherosclerotic plaque in the coronary artery in patients with impaired metabolism of homocysteine and vitamin D

## Оригінальні дослідження

**Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Завгородня О. Ю., Ягмур В. Б., Татарчук О. М., Петішко О. П.**

Діагностична цінність маркерів апоптозу при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей

**Гарматіна О. Ю., Розова К. В., Портниченко А. Г.**

Гістологічні зміни гіпокампа обох півкуль головного мозку щурів ліній Wistar і SHR за умов експериментальної хронічної церебральної гіперперфузії

**Токарук Н. С., Попадинець О. Г., Бедей В. І., Гришук М. І., Котик Т. Л.**

Морфологія кінцевих відділів підщелепної залози щурів при цукровому діабеті

## Огляди

**Скляр А. І., Торяник І. І., Осолодченко Т. П., Пономаренко С. В.**

Епштейна-Барр вірус і розсіяний склероз

**Короленко В. В., Грузєва Т. С.**

Особливості стаціонарного лікування пацієнтів із хворобами шкіри та інфекціями, що передаються статевим шляхом

**Попович Ю. І., Григор'єва О. А., Таврог М. Л., Іванців О. Р., Попович Н. Р.**

Лімфоїдна тканина слизової оболонки червоподібного відростка при апендициті (огляд літератури)

## Клінічний випадок

**Ярешко В. Г., Туманський В. О., Міхєєв Ю. О., Кіосов О. М., Стешенко А. О., Ярешко Н. О., Канакі А. В.**

Клініко-морфологічна діагностика та хірургічне лікування парадуоденального панкреатиту

**Журавльова Л. В., Сікало Ю. К., Олійник М. О.**

Клінічний випадок вторинного остеопорозу у пацієнта з неспецифічним виразковим колітом

## Original research

**369 Stepanov Yu. M., Zavorodnia N. Yu., Zavorodnia O. Yu., Yahmur V. B., Tatarchuk O. M., Petishko O. P.**

Diagnostic accuracy of apoptosis markers in non-alcoholic fatty liver disease in children

**378 Harmatina O. Yu., Rozova K. V., Portnychenko A. H.**

Histological changes in the hippocampus of both cerebral hemispheres of Wistar and SHR rats under experimental chronic cerebral hypoperfusion

**384 Tokaruk N. S., Popadynets O. H., Bedei V. I., Hryshchuk M. I., Kotyk T. L.**

Morphology of the submandibular gland's acini of rats in diabetes mellitus

## Review

**390 Skliar A. I., Torianyk I. I., Osolodchenko T. P., Ponomarenko S. V.**  
Epstein-Barr virus and multiple sclerosis

**402 Korolenko V. V., Gruzieva T. S.**

Features of inpatient treatment of patients with skin diseases and sexually transmitted infections

**408 Popovych Yu. I., Hryhorieva O. A., Tavroh M. L., Ivantsiv O. R., Popovych N. R.**

Mucosa-associated lymphatic tissue of the vermiform appendix in appendicitis

## Case report

**416 Yaresko V. H., Tumanskyi V. O., Mikheiev Yu. O., Kiosov O. M., Steshenko A. O., Yaresko N. O., Kanaki A. V.**

Clinico-morphological diagnostics and surgical treatment of paraduodenal pancreatitis

**423 Zhuravlyova L. V., Sikalo Yu. K., Oliinyk M. O.**

Clinical case of secondary osteoporosis in patient with ulcerative colitis

## Міжнародна індексація журналу / Indexing

**Web of Science:** <http://science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jmlst/jlresults.cgi?PC=MASTER&ISSN=2306-8027>

**Ulrich's Periodicals Directory (США)**

**WorldCat (США):** [http://www.worldcat.org/title/patologia/oclc/260006269&referer=brief\\_results](http://www.worldcat.org/title/patologia/oclc/260006269&referer=brief_results)

**The National Library of Medicine (США):** [http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?v1=1&ti=1,1&SearchArg=Pathologia&Search\\_Code=JALL&L=None&CNT=25&PID=gATyrKW75IFCFItXUc1ajaR9n&SEQ=20141105025042&SID=3](http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?v1=1&ti=1,1&SearchArg=Pathologia&Search_Code=JALL&L=None&CNT=25&PID=gATyrKW75IFCFItXUc1ajaR9n&SEQ=20141105025042&SID=3)

**The National Center for Biotechnology Information:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101470944>

**WORLDWIDE ELIBRARY(США):** <http://www.sciary.com/journal-scientific-pathologia-article-77962>

**getCITED (США):** <http://www.getcited.org/pub/103524559>

**BASE (Bielefeld Academic Search Engine) (ФНН):** <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F&type=all&oabooost=1&ling=1&name=&thes=&refid=dcesde&newsearch=1>

**JournalTOCs (Великобританія):** [http://www.journaltoCs.ac.uk/index.php?action=browse&subAction=pub&publisherID=2830&journalID=29710&page=1&userQueryID=&sort=&local\\_page=1&sortBy=&sortCol=1](http://www.journaltoCs.ac.uk/index.php?action=browse&subAction=pub&publisherID=2830&journalID=29710&page=1&userQueryID=&sort=&local_page=1&sortBy=&sortCol=1)

**CiteFactor (США):** [http://www.citefactor.org/journal/index/10492/pathologia#.VDJGUWd\\_smg](http://www.citefactor.org/journal/index/10492/pathologia#.VDJGUWd_smg)

**Google Scholar (Академія):** [http://scholar.google.com.ua/scholar?q=%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB+%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F%2C+Pathologia&btnG=&hl=ru&as\\_sdt=1%2C5&as\\_ylo=2014&as\\_vis=1](http://scholar.google.com.ua/scholar?q=%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB+%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F%2C+Pathologia&btnG=&hl=ru&as_sdt=1%2C5&as_ylo=2014&as_vis=1)

**Index Copernicus (Польща):** <http://www.journals.indexcopernicus.com/Pathologia,p5665,3.html>

**DOAJ (Великобританія):** <https://doaj.org/toc/2310-1237>

# Influence of the statin therapy on cardiovascular remodeling in arterial hypertension, combined with subclinical hypothyroidism

Ye. V. Novikov<sup>\*A,B,C,D</sup>, M. S. Potapenko<sup>C,D,E,F</sup>

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

There is a proven relation between hypothyroidism and appearance of the pronounced structural and functional changes of the heart and blood vessels as well as atherosclerosis and its related diseases progress. At the same time, there is a lack of information regarding the influence of statins on indices of the structure and function of the heart and blood vessels in patients with arterial hypertension (AH) combined with subclinical hypothyroidism (SH).

**Aim.** To study the effect of the long-term statin therapy on the cardiac structure and function, as well as on vascular remodeling in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism.

**Material and methods.** The study involved 31 patients with arterial hypertension grade 1–3, stage II, of high and very high additional cardiovascular risk, with a concomitant SH. All patients received a combination of two or three first-line antihypertensive drugs at average therapeutic daily doses and atorvastatin at a dose of 20–30 mg per day. Prior to treatment and after one year of follow-up, all patients underwent an echocardiographic examination and a carotid artery scan on My Lab Seven (Italy) device as well as a 24h-blood pressure monitoring on a bifunctional device “Cardiotechnics-04” (Inkart, St. Petersburg, RF) with the simultaneous registration of BP and ECG.

**Results.** Under the influence of therapy, the target level of systolic blood pressure was reached in 74 % (23/31) of patients during the daytime observation period, in 65 % (20/31) of patients during the nighttime observation period; target diastolic blood pressure for the daytime observation period – in 87 % (27/31) of patients, for the nighttime observation period – in 71 % (22/31) patients. However, there was no significant change in the size of cavities of the left atrium and both ventricles, ejection fraction (before treatment  $68.84 \pm 5.43$  %, after  $67.13 \pm 5.45$  %), thickness of the interventricular septum and posterior wall, relative wall thickness (before treatment  $0.41 \pm 0.07$ , after  $0.41 \pm 0.07$ ,  $P = 0.871$ ), LV mass index (before treatment  $122.29 \pm 37.36$  g/m<sup>2</sup>, after  $118.00 \pm 31.00$  g/m<sup>2</sup>,  $P = 0.849$ ), indices of diastolic function of the left ventricle (LV). The specific gravity of patients with eccentric LV hypertrophy after a year of treatment increased from 32 % to 39 % ( $P = 0.5668$ ), with concentric hypertrophy decreased from 42 % to 39 % ( $P = 0.8107$ ), with normal LV geometry – from 19 % to 16 % ( $P = 0.7570$ ). The number of patients with AH with a concomitant SH with signs of a concentric LV remodeling remained unchanged – before treatment 6 %, after 6 %. The influence of the statin therapy on vascular remodeling in patients with AH with a concomitant SH was characterized by a tendency towards a decrease in the thickness of the intima-media complex of the right ( $0.769 \pm 0.276$  mm vs.  $0.701 \pm 0.222$  mm,  $P = 0.512$ ) and left ( $0.759 \pm 0.185$  mm vs.  $0.745 \pm 0.179$  mm,  $P = 0.988$ ) common carotid arteries.

**Conclusion.** In patients with AH with a concomitant SH, the antihypertensive therapy during the year with the first-line drugs with addition of statins was associated with achievement of the target SBP level in the active period in 74 %, in the passive period – in 65 % of patients (according to the 24h-BPM data), but was not accompanied by a significant decrease in the cavity size, wall thicknesses, LV mass, improvement of LV diastolic filling, reduction in thickness of the intima-media complex.

## Key words:

arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, cardiovascular remodeling, statins.

## Pathologia

2020; 17 (3), 319-324

## \*E-mail:

[doctornovikov@ukr.net](mailto:doctornovikov@ukr.net)

## Вплив статинотерапії на серцево-судинне ремоделювання при артеріальній гіпертензії, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

Є. В. Новіков, М. С. Потапенко

Доведено зв'язок гіпотиреозу з появою виражених структурно-функціональних змін серця та судин, прогресуванням атеросклерозу та хвороб, що з ним пов'язані. Однак бракує інформації щодо впливу статинів на показники структури та функції серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), що поєднана з субклінічним гіпотиреозом (СГ).

**Мета роботи** – вивчити вплив тривалої статинотерапії на показники структури та функції серця та судинне ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 31 особу, яка хвора на ГХ 1–3 ступеня, II стадії, високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику з супутнім СГ. Усі пацієнти отримували комбінацію 2–3 антигіпертензивних препаратів першої лінії в середніх терапевтичних добових дозах та аторвастатин у дозі 20–30 мг на добу. До початку лікування та через рік спостереження всім хворим виконали ехокардіографічне дослідження та сканування сонних артерій на пристрої My Lab Seven (Італія) та добуве моніторингу артеріального тиску на біфункціональному пристрої «Кардіотехніка-04» («Інкарт», СПб, РФ) з одночасною реєстрацією артеріального тиску й електрокардіограми.

**Результати.** Під впливом терапії цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 74 % (23/31) хворих, за нічний період спостереження – 65 % (20/31); цільового рівня діастолічного артеріального

## Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, субклінічний гіпотиреоз, серцево-судинне ремоделювання, статини.

## Патологія. 2020.

Т. 17, № 3(50).

С. 319-324

тиску за денний період спостереження – 87 % (27/31) пацієнтів, за нічний період спостереження – 71 % (22/31). Але не зареєстрували вірогідну зміну розмірів порожнин лівого передсердя та обох шлуночків, фракції викиду (до лікування –  $68,84 \pm 5,43$  %, після –  $67,13 \pm 5,45$  %), товщини міжшлуночкової перетинки та задньої стінки, відносною товщини стінки (до лікування –  $0,41 \pm 0,07$ , після  $0,41 \pm 0,07$ ,  $p = 0,871$ ), індексу маси міокарда (до лікування –  $122,29 \pm 37,36$  г/м<sup>2</sup>, після –  $118,00 \pm 31,00$  г/м<sup>2</sup>,  $p = 0,849$ ), показників діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Питома вага хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ через рік лікування збільшилася з 32 % до 39 % ( $p = 0,5668$ ), із концентричною гіпертрофією зменшилася з 42 % до 39 % ( $p = 0,8107$ ), із нормальною геометрією ЛШ – з 19 % до 16 % ( $p = 0,7570$ ). Кількість хворих на ГХ із супутнім СГ з ознаками концентричного ремоделювання ЛШ залишилась незмінною: до лікування – 6 %, після – 6 %. Вплив статинотерапії на судинне ремоделювання у хворих на ГХ із СГ характеризувався тенденцією до зменшення товщини інтима-медіального комплексу правої ( $0,769 \pm 0,276$  мм проти  $0,701 \pm 0,222$  мм,  $p = 0,512$ ) та лівої ( $0,759 \pm 0,185$  мм проти  $0,745 \pm 0,179$  мм,  $p = 0,978$ ) загальних сонних артерій.

**Висновки.** У хворих на ГХ із супутнім СГ антигіпертензивна терапія протягом року препаратами першої лінії з додаванням статинів асоціюється з досягненням цільового рівня САТ в активний період доби у 74 %, в пасивний період – у 65 % пацієнтів (за даними ДМАТ), але не супроводжувалася вірогідним зменшенням порожнин, товщини стінок, маси міокарда ЛШ, поліпшенням його діастолічного наповнення, зменшенням товщини інтима-медіального комплексу.

#### Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, субклинический гипотиреоз, сердечно-сосудистое ремоделирование, статины.

Патологія. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 319-324

## Влияние статинотерапии на сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии, сочетанной с субклиническим гипотиреозом

Е. В. Новиков, М. С. Потапенко

Доказана связь гипотиреоза с появлением выраженных структурно-функциональных изменений сердца и сосудов, прогрессированием атеросклероза и связанных с ним болезней. В то же время, недостаточно информации о влиянии статинов на показатели структуры и функции сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью (ГБ), сочетанной с субклиническим гипотиреозом (СГ).

**Цель работы** – изучить влияние длительной статинотерапии на показатели структуры и функции сердца и сосудистое ремоделирование у больных гипертонической болезнью, сочетанной с субклиническим гипотиреозом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 31 больной ГБ 1–3 степени, II стадии, высокого и очень высокого дополнительного кардиоваскулярного риска с сопутствующим СГ. Все пациенты получали комбинацию 2–3 антигипертензивных препаратов первой линии в средних терапевтических суточных дозах и аторвастатин в дозе 20–30 мг в сутки. До начала лечения и через год наблюдения всем больным выполнено эхокардиографическое исследование и сканирование сонных артерий на устройстве My Lab Seven (Италия) и суточное мониторирование артериального давления на бифункциональном приборе «Кардиотехника-04» («Инкарт», СПб, РФ) с одновременной регистрацией артериального давления и электрокардиограммы.

**Результаты.** Под влиянием терапии целевого уровня систолического артериального давления в дневной период наблюдения достигли 74 % (23/31) больных, за ночной период наблюдения – 65 % (20/31); целевого уровня диастолического артериального давления в дневной период наблюдения – 87 % (27/31) пациентов, за ночной период наблюдения – 71 % (22/31). Однако не зарегистрировали достоверное изменение размеров полостей левого предсердия и обоих желудочков, фракции выброса (до лечения –  $68,84 \pm 5,43$  %, после –  $67,13 \pm 5,45$  %), толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, относительной толщины стенки (до лечения –  $0,41 \pm 0,07$ , после –  $0,41 \pm 0,07$ ,  $p = 0,871$ ), индекса массы миокарда (до лечения –  $122,29 \pm 37,36$  г/м<sup>2</sup>, после –  $118,00 \pm 31,00$  г/м<sup>2</sup>,  $p = 0,849$ ), показателей диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Удельный вес больных с эксцентричной гипертрофией ЛЖ через год лечения увеличился с 32 % до 39 % ( $p = 0,5668$ ), с концентрической гипертрофией уменьшился с 42 % до 39 % ( $p = 0,8107$ ), с нормальной геометрией ЛЖ – с 19 % до 16 % ( $p = 0,7570$ ). Количество больных ГБ с сопутствующим СГ с признаками концентрического ремоделювания ЛЖ осталось неизменным: до лечения – 6 %, после – 6 %. Влияние статинотерапии на сосудистое ремоделирование у больных ГБ с СГ характеризовалось тенденцией к уменьшению толщины интима-медіального комплекса правой ( $0,769 \pm 0,276$  мм против  $0,701 \pm 0,222$  мм,  $p = 0,512$ ) и левой ( $0,759 \pm 0,185$  мм против  $0,745 \pm 0,179$  мм,  $p = 0,978$ ) общих сонных артерий.

**Выводы.** У больных ГБ с сопутствующим СГ антигіпертензивна терапія в течение года препаратами первой линии с добавлением статинов ассоциируется с достижением целевого уровня САД в активный период суток у 74 %, в пасивный период – у 65 % пациентов (по данным СМАД), однако не сопровождалась достоверным уменьшением полостей, толщины стенок, массы миокарда ЛЖ, улучшением его диастолического наполнения, уменьшением толщины интима-медіального комплекса.

Arterial hypertension (AH) is one of the most common chronic diseases. Its combination with other basic cardiovascular risk factors (age, high pulse pressure in elderly, smoking, dyslipidemia, increased levels of fasting glucose and impaired glucose tolerance, abdominal obesity and cardiovascular diseases in family anamnesis) significantly increases risks of fatal and non-fatal cardiovascular events [1]. Among additional unfavorable factors, hypothyroidism syndrome with its subclinical forms in particular

deserves special attention. Subclinical hypothyroidism (SH) is the most common condition in thyroid pathology, which in the vast majority of cases is associated with autoimmune thyroiditis [2–7]. There is a proven connection between the manifest hypothyroidism and appearance of the pronounced changes in the structure and function of the heart, as well as with the progression of atherosclerosis and diseases related to it [8]. With the development of modern diagnostic methods, more and more data are

accumulating regarding the negative effect of subclinical hypothyroidism on the cardiovascular system [9–19], albeit it is less pronounced than in other factors of cardiovascular risk [20–32].

Positive effect of the replacement therapy in various forms of the hypothyroidism has been proved, subclinical in particular. At the same time, there is a lack of information regarding the influence of statins on the indices of the structure and function of the heart and blood vessels due to their pleiotropic effects in patients with arterial hypertension combined with SH. The widespread use of statins in patients with arterial hypertension and various comorbid conditions dictates the necessity of the study of their effects in patients with AH combined with SH, and the study direction is, certainly, an issue of the current interest in modern internal medicine.

## Aim

To study the effect of a long-term statin therapy on the cardiac structure and function, as well as on vascular remodeling in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism.

## Material and methods

The studies were conducted at the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of ZSMU in the cardiology department of the CNI “City Hospital No. 6” of the Zaporizhzhia City Council.

After signing an informed consent, 31 patients (mean age  $58 \pm 10$  years, 90 % women) with AH grade 1–3, stage II, of high and very high additional cardiovascular risks with the concomitant subclinical hypothyroidism were enrolled in the study. The diagnosis of AH was established in accordance with the recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine [1], and the diagnosis of subclinical hypothyroidism in accordance with the recommendations of the European Thyroid Association [33].

All patients received a combination of two or three first-line antihypertensive drugs at average therapeutic daily doses, and atorvastatin at a dose of 20–30 mg per day. Prior to treatment and after more than a year of follow-up, all patients underwent an echocardiographic examination and a carotid artery scan using My Lab Seven (Italy) device to study changes in the structural, geometric, and functional parameters of the heart and blood vessels. 24h-monitoring of blood pressure was performed before the initiation of therapy as well as a year later on a bifunctional device “Cardiotechnics-04” (“Incart”, St. Petersburg, RF) with the simultaneous registration of blood pressure and ECG.

Statistical processing of the material was carried out using the software package Statistica 13.0 (StatSoft, USA), license number JPZ8041382130ARCN10-J. The normality of distribution of the quantitative signs was analyzed using the Shapiro–Wilk test. Parameters that had normal distribution are presented in the form of arithmetic mean and standard deviation ( $M \pm SD$ ).

For the indices that had a distribution that was different from normal, descriptive statistics data were provided in the form of median and lower and upper quartile –

Me (Q25; Q75). Comparisons of the quantitative indices across the groups were carried out using the Student’s and Mann–Whitney criteria, depending on the character of distribution. Qualitative indices were compared using Pearson’s  $\chi^2$ . A difference of  $P < 0.05$  was considered statistically significant. All tests were two-sided.

## Results

Under the influence of antihypertensive therapy with addition of atorvastatin, 74 % (23/31) of patients reached the target level of the systolic blood pressure during the daytime observation period, 65 % (20/31) of patients – during the nighttime observation period; target diastolic blood pressure for the daytime observation period was reached in 87 % (27/31) of patients, while for the nighttime observation period – in 71 % (22/31) of patients.

However, under the influence of therapy, there was no significant change in the size of the cavities of the left atrium and both ventricles. The size of the left atrium before the treatment was  $4.13 \pm 0.48$  cm, after  $4.30 \pm 0.78$  cm ( $P = 0.617$ ). The end-diastolic size of the left ventricle before treatment was  $5.10 \pm 0.60$  cm, after a year of therapy  $5.04 \pm 0.57$  cm, ( $P = 0.751$ ). The end-systolic size of the left ventricle before treatment was  $3.11 \pm 0.38$  cm, and after  $3.06 \pm 0.45$  cm ( $P = 0.720$ ). The diastolic size of the right ventricle before the treatment was  $1.85 \pm 0.60$  cm, after a year of follow-up  $2.01 \pm 0.47$  cm, the changes were statistically insignificant ( $P = 0.281$ ).

The absence of changes in the end diastolic and systolic sizes of the left ventricular cavity, as expected, didn’t lead to statistically significant ( $P = 0.262$ ) changes in its ejection fraction at the end of the annual follow-up period (before treatment  $68.84 \pm 5.43$  %, after  $67.13 \pm 5.45$  %).

No significant changes in thicknesses of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle were observed. Before the beginning of treatment IVSd was  $1.00 \pm 0.19$  cm, after it became  $1.04 \pm 0.20$  cm, the difference is insignificant ( $P = 0.460$ ). LVPWd before the treatment was  $1.04 \pm 0.19$  cm, after  $1.02 \pm 0.70$  cm, the difference is also insignificant ( $P = 0.632$ ).

Due to the absence of the significant changes in the sizes of the left ventricular cavity and its walls, there were no significant changes in the relative thickness of the wall (before treatment  $0.41 \pm 0.07$ , after  $0.41 \pm 0.07$ ,  $P = 0.871$ ), as well as in the left ventricular mass index (before treatment  $122.29 \pm 37.36$  g/m<sup>2</sup>, after  $118.00 \pm 31.00$  g/m<sup>2</sup>,  $P = 0.849$ ).

The specific gravity of patients with eccentric left ventricular hypertrophy after a year of treatment increased from 32 % ( $n = 10$ ) to 39 % ( $n = 12$ ) ( $P = 0.5668$ ), with concentric hypertrophy decreased from 42 % ( $n = 13$ ) to 39 % ( $n = 12$ ) ( $P = 0.8107$ ), with normal left ventricular geometry went from 19 % ( $n = 6$ ) to 16 % ( $n = 15$ ) ( $P = 0.7570$ ), however, none of the changes reached the statistical probability limit. The number of patients with AH with the concomitant subclinical hypothyroidism with signs of concentric left ventricular remodeling remained unchanged – 6 % ( $n = 2$ ) before treatment, 6 % ( $n = 2$ ) after.

Analysis of the left ventricular diastolic function indices revealed no significant effect of the antihypertensive therapy with statin supplementation in patients with AH and a concomitant subclinical hypothyroidism on the end-diastolic pressure level; ( $E/e'$  before treatment  $7.98 \pm 2.7$ , after treatment  $8.04 \pm 2.46$ ;  $P = 0.871$ ), on the ratio of the early left ventricular filling velocity to the velocity of atrial systole ( $E/A$  before treatment  $0.86 \pm 0.32$ , after treatment  $0.81 \pm 0.28$ ;  $P = 0.545$ ), on the mean pulmonary artery pressure (before treatment  $16.29 \pm 5.08$  mm Hg, after treatment  $15.81 \pm 4.98$  mm Hg,  $P = 0.686$ ).

The study of left ventricular diastolic filling types in dynamics revealed a tendency towards a decrease in the specific gravity of patients with "normal" type of filling of the left ventricle from 10 % ( $n = 3$ ) to 6 % ( $n = 2$ ) ( $P = 0.5638$ ), with "pseudonormal" filling from 19 % ( $n = 6$ ) to 16 % ( $n = 5$ ) ( $P = 0.7570$ ), and to an increase of the percentage of patients with the left ventricular filling type "impaired relaxation" from 71 % ( $n = 22$ ) to 77 % ( $n = 24$ ), ( $P = 0.5922$ ). No patients with a restrictive left ventricular filling type were registered.

Transvalvular peak pressure gradients also did not change significantly under the influence of treatment: transmitral ( $P = 0.587$ ), transaortic ( $P = 0.563$ ), transicuspid ( $P = 0.509$ ), transpulmonary ( $P = 0.256$ ).

The influence of the statin therapy on vascular remodeling in patients of this group was characterized by a tendency towards a decrease in thickness of the intima-media complex of the right ( $0.769 \pm 0.276$  mm vs.  $0.701 \pm 0.222$  mm,  $p = 0.512$ ) and left ( $0.759 \pm 0.185$  mm vs.  $0.745 \pm 0.179$  mm,  $P = 0.978$ ) common carotid arteries.

## Discussion

Data of literature sources and the results of our own studies regarding the dependence of indices of the heart structure and function in patients with arterial hypertension on the negative impact of subclinical hypothyroidism were described by us in the previous works [34], including the analysis of the effect of statins on the indices of 24h-blood pressure monitoring and their changes after a long-term intake by patients of this category [35,36].

In the study [37], researchers analyzed the effect of SH on the diastolic function of the left ventricle by studying changes in time intervals with the help of a pulsed-wave Doppler. A similar analysis is complemented by the data of pulsed-wave tissue Doppler imaging in the publication [38]. Analyzing the modifying effect of hypothyroidism on cardiovascular pathology, the authors of the last publication point to the important changes in the structure and function of the heart, particularly in the diastolic function, in patients with hypothyroidism, the severity of which depends, according to the researchers, on the severity and duration of the thyroid hormone deficit. Similar results were also obtained with the help of modern diagnostic methods – magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography [39], which coincide with the data obtained by us.

However, there is a lack of information regarding the influence of statin therapy on the heart and blood

vessels in patients with arterial hypertension combined with SH. The results of our studies strongly suggest that the presence of a concomitant subclinical hypothyroidism in patients with AH significantly affects structural and geometric remodeling of the heart and blood vessels, which, along with the disorders of lipid metabolism, are a basis for prescription of statins to the patients in this category. In patients with AH and a concomitant SH, there was an inhibition of the processes of reverse pathological remodeling of the left ventricle observed on the background of antihypertensive therapy, even provided the addition of statins to the therapeutic regimens.

Achievement of the target level of blood pressure according to 24h-BPM in 75 % of patients with AH with subclinical hypothyroidism on the background of antihypertensive therapy with the addition of statins was not accompanied by a significant reduction in the cavity size, wall thicknesses, LV mass, improvement of the diastolic filling and systolic function, decrease in the thickness of intima-media complex [36,37]. The data obtained allow us to consider a concomitant subclinical hypothyroidism in patients with AH as a negative factor of additional cardiovascular risk, which should be taken into a consideration when prescribing therapy.

## Conclusions

1. In patients with AH with a concomitant subclinical hypothyroidism, the antihypertensive therapy carried out during the year using first-line drugs with addition of atorvastatin is accompanied by an achievement of target level of SBP in the active period of the day in 75 %, in the passive period – in 65 % of patients (according to the 24h-BPM data).

2. Achievement of the target level of blood pressure in patients with AH with subclinical hypothyroidism on the background of antihypertensive therapy with addition of statins was not accompanied by a significant reduction in cavity sizes, wall thicknesses, LV mass, improvement in LV diastolic filling, and decrease in the thickness of intima-media complex.

**Prospects for further studies** are to investigate the effect of statin therapy as well as hormone replacement therapy on the structural-geometric and functional parameters of the heart and blood vessels in patients with AH with a concomitant subclinical hypothyroidism.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 12.10.2020  
Після доопрацювання / Revised: 10.11.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 18.11.2020

## Information about authors:

Novikov Ye. V., PhD-student of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Potapenko M. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Відомості про авторів:**

Новіков Є. В., PhD-аспірант каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики і променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Новиков Е. В., PhD-аспирант каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, доцент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**References**

- [1] Working group on arterial hypertension of Ukrainian association of cardiologists. (2012). Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh 2012: praktychni rekomendatsii [Updated and adapted clinical guidance, based on the evidence of 2012: Practical recommendations]. *Arterialnaia hipertenzia*, (1), 96-152. [in Ukrainian].
- [2] Vernigorodsky, V. S., Fetisova, N. M., & Vernigorodskaya, M. V. (2013). Provsupalitelnye tsitokiny i ikh rol v razvitiu serdechno-sosudistykh oslozhenii u bolnykh gipotireozom [Proinflammatory cytokines and their role in the development of cardiovascular complications in patients with hypothyroidism]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*, 21(2), 93-96. [in Russian]. <http://dx.doi.org/10.17816/PAVLOVJ2013293-96>
- [3] Nekrasova, T. A., Ledentsova, O. V., Strongin, L. G., Kazakova, L. V., & Lukushkina, A. Yu. (2011). Osobennosti gemodinamiki u bolnykh s autoimmunnym tireoiditom i subklinicheskim gipotireozom v raznykh vozrastnykh gruppakh [Specific features of hemodynamics in the patients of different age groups presenting with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism]. *Problemy endokrinologii*, 57(3), 21-24. [in Russian]. <https://doi.org/10.14341/probl201157321-24>
- [4] Petunina, H. A., & Trukhina, L. V. (2013). Gipotireoz [Hypothyroidism]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*, 21(12), 664-666. [in Russian].
- [5] Kononenko, A. H., & Kravchenko, V. M. (2016). Zminy pokaznykiv obminu rechovyn pry eksperymentalnomu hipotyreozi [Changes in indicators in the exchange of speech in case of experimental hypothyroidism]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*, (2), 174. [in Ukrainian].
- [6] Kadzharyan, V. G., Melnik, A. I., Bidziya, P. P., & Solovyuk, S. A. (2014). Otsenka sostoyaniya lipidnogo obmena pri disfunktsii shchitovidnoi zhelezy [Assessment of the state of lipid exchange in thyroid dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, (1), 20-22. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210-2014.1.23657>
- [7] Horodynska, O. Yu., & Bobyriova, L. Ye. (2016). Prohnostychna kharakterystyka poshyrennia hipotyreozeu v Poltavskii oblasti ta v Ukraini v tsiomu za umov yodnoho defytsytu [Prognostic characteristics of hypothyroidism prevalence in the Poltava region and in Ukraine]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*, (2), 44-49. [in Ukrainian].
- [8] Cappola, A. R., & Ladenson, P. W. (2003). Hypothyroidism and atherosclerosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(6), 2438-2444. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030398>
- [9] Monzani, F., Caraccio, N., Kozáková, M., Dardano, A., Vittone, F., Viridis, A., Taddei, S., Palombo, C., & Ferrannini, E. (2004). Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(5), 2099-2106. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031669>
- [10] Biondi, B., & Klein, I. (2004). Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*, 24(1), 1-13. <https://doi.org/10.1385/ENDO.24.1.001>
- [11] Hak, A. E., Pols, H. A., Visser, T. J., Drexhage, H. A., Hofman, A., & Witteman, J. C. (2000). Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine*, 132(4), 270-278. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004>
- [12] Lioudaki, E., Mavroedi, N. G., Mikhailidis, D. P., & Ganotakis, E. S. (2013). Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update. *Hormones (Athens, Greece)*, 12(4), 495-506. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1437>
- [13] Rodondi, N., den Elzen, W. P., Bauer, D. C., Cappola, A. R., Razvi, S., Walsh, J. P., ... Thyroid Studies Collaboration (2010). Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*, 304(12), 1365-1374. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
- [14] Walsh, J. P., Bremner, A. P., Bulsara, M. K., O'Leary, P., Leedman, P. J., Feddema, P., & Michelangeli, V. (2005). Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Archives of internal medicine*, 165(21), 2467-2472. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.21.2467>
- [15] Karmisholt, J., Andersen, S., & Laurberg, P. (2010). Analytical goals for thyroid function tests when monitoring patients with untreated subclinical hypothyroidism. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 70(4), 264-268. <https://doi.org/10.3109/00365511003782778>
- [16] Andersen, M. N., Olsen, A. S., Madsen, J. C., Kristensen, S. L., Faber, J., Torp-Pedersen, C., Gislason, G. H., & Selmer, C. (2016). Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(11), 4170-4177. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2226>
- [17] Biondi B. (2012). Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 26(4), 431-446. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.12.004>
- [18] Danzi, S., & Klein, I. (2014). Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 43(2), 517-528. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.02.005>
- [19] Faber, J., & Selmer, C. (2014). Cardiovascular disease and thyroid function. *Frontiers of hormone research*, 43, 45-56. <https://doi.org/10.1159/000360558>
- [20] Cabral, M. D., Teixeira, P. F., Silva, N. A., Morais, F. F., Soares, D. V., Salles, E., Henriques, J. M., Leite, S. P., Montenegro, C. A., & Vaisman, M. (2009). Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Brazilian journal of medical and biological research*, 42(5), 426-432. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009000500005>
- [21] Chiche, F., Jublanc, C., Coudert, M., Carreau, V., Kahn, J. F., & Bruckert, E. (2009). Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*, 203(1), 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.011>
- [22] Takashima, N., Niwa, Y., Mannami, T., Tomoike, H., & Iwai, N. (2007). Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circulation journal*, 71(2), 191-195. <https://doi.org/10.1253/circj.71.191>
- [23] Vierhapper, H., Nardi, A., Grösser, P., Raber, W., & Gessl, A. (2000). Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 10(11), 981-984. <https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.981>
- [24] Alshuler, N. E., Petunina, N. A., Nikolayev, A. P., & Chernyshova, T. V. (2011). Sravnitelnyi analiz kontsentratsii gormonov zhirovoi tkani, pokazatelei lipidnogo obmena i insulinorezistentnosti pri subklinicheskome gipotireoze v zavisimosti ot nalichiya/otsutstviya zamestitelnoi terapii levotiroksinom [A comparative analysis of the lipid tissue hormones concentration, lipid metabolism and insulin resistance in subclinical hypothyroidism depending on the presence/absence of the levothyroxin replacement therapy]. *Clinical and experimental thyroidology*, 7(3), 53-58. [in Russian]. <https://doi.org/10.14341/ket20117353-58>
- [25] Nekrasova, T. A., Shcherbatyuk, T. G., Davydenko, D. V., Ledentsova, O. V., & Strongin, L. G. (2011). Osobennosti perekisnogo oksileniya lipidov i belkov pri autoimmunnom tireoidite bez i s minimalnoi tireoidnoi disfunktsiei [Peculiarities of lipid and protein peroxidation in autoimmune thyroiditis with and without mild thyroid dysfunction]. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya*, (4), 38-43. [in Russian].
- [26] Allport, J., McCahon, D., Hobbs, F. D., & Roberts, L. M. (2013). Why are GPs treating subclinical hypothyroidism? Case note review and GP survey. *Primary health care research & development*, 14(2), 175-184. <https://doi.org/10.1017/S1463423612000230>
- [27] Brenta, G., Vaisman, M., Sgarbi, J. A., Bergoglio, L. M., Andrada, N. C., Bravo, P. P., Orlandi, A. M., Graf, H., & Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS) (2013). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 57(4), 265-291. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302013000400003>
- [28] Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 379(9821), 1142-1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
- [29] Duntas, L. H., & Wartofsky, L. (2007). Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence?. *Thyroid*, 17(11), 1075-1084. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0116>
- [30] Sviridonova, M. A., Fadeyev, V. V., Sych, Y. P., & Melnichenko, G. A. (2013). Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. *Endocrine research*, 38(1), 24-31. <https://doi.org/10.3109/07435800.2012.710696>
- [31] Virgini, V., Collet, T. H., Christ, E., Aujesky, D., & Rodondi, N. (2012). Faut-il dépister et traiter l'hypothyroïdie infraclinique? [Should we screen and treat subclinical hypothyroidism?]. *Revue medicale suisse*, 8(331), 501-506.



- [32] Weiss, I. A., Bloomgarden, N., & Frishman, W. H. (2011). Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiology in review*, 19(6), 291-299. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318227df87>
- [33] Pearce, S. H., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J. L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European thyroid journal*, 2(4), 215-228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
- [34] Syvolap, V. V., & Novikov, Ye. V. (2019). Osoblyvosti kardiovaskularnoho remodeliuvannya u khvorykh na hipertonichnu khvorobu vysokoho dodatkovoho ryzyku z suputnim subklinichnym hipotyreozyom [Peculiarities of cardiovascular remodeling in hypertensive patients at high additional risk with concomitant subclinical hypothyroidism]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 13-20. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155792>
- [35] Syvolap, V. V., Novikov, Ye. V., & Potapenko, M. S. (2019). Vplyv subklinichnoho hipotyreozyu na pokaznyky dobovoho monitoruvannya arterialnoho tysku u khvorykh na hipertonichnu khvorobu vysokoho dodatkovoho ryzyku [Influence of subclinical hypothyroidism on indicators of 24-hour arterial blood pressure monitoring in hypertensive patients with high additional risk]. *Zaporozhye medical journal*, 21(2), 170-176. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161329>
- [36] Syvolap, V. V., Novikov, Ye. V., & Potapenko, M. S. (2020). Vplyv staty-noterapii na pokaznyky dobovoho monitoruvannya arterialnoho tysku u khvorykh na hipertonichnu khvorobu, shcho poiednana z subklinichnym hipotyreozyom [Influence of statin therapy on 24-hour blood pressure monitoring indices in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism]. *Zaporozhye medical journal*, 22(1), 11-18. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194470>
- [37] Biondi, B., Fazio, S., Palmieri, E. A., Carella, C., Panza, N., Cittadini, A., Bonè, F., Lombardi, G., & Saccà, L. (1999). Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(6), 2064-2067. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5733>
- [38] Vitale, G., Galderisi, M., Lupoli, G. A., Celentano, A., Pietropaolo, I., Parenti, N., De Divitiis, O., & Lupoli, G. (2002). Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(9), 4350-4355. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-011764>
- [39] Biondi B. (2020). Heart in Overt and Subclinical Hypothyroidism. In G. Iervasi, A. Pingitore, A. Gerdes, S. Razvi (Eds.), *Thyroid and Heart* (pp. 229-237). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-36871-5\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-030-36871-5_17)