



Петрова Е.Б.^{1,2} ✉, Шишко О.Н.^{1,3}, Русак Т.В.², Козич В.Д.², Колядко М.Г.², Статкевич Т.В.¹, Махнач С.А.⁴, Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

³ Минский городской клинический эндокринологический центр, Минск, Беларусь

⁴ Солигорская центральная районная больница, поликлиника

ОАО «Беларускалий», Солигорск, Беларусь

Дислипидемия и коронарный атеросклероз у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Петрова Е.Б.; сбор и обработка материала – Шишко О.Н., Русак Т.В., Козич В.Д., Колядко М.Г., Махнач С.А.; сбор материала и подготовка текста к печати – Статкевич Т.В.; концепция исследования, анализ полученных данных, редактирование – Митьковская Н.П.

Подана: 11.07.2023

Принята: 28.08.2023

Контакты: katrin.sk-81@tut.by

Резюме

Цель. Провести анализ дислипидемии и оценить выраженность коронарного атеросклероза методом компьютерной томографии сердца по программе скрининга коронарного кальция у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Материалы и методы. В исследование включены 75 пациентов трудоспособного возраста, не имеющих клинических признаков ишемической болезни сердца: 48 – с лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом (уровень тиреотропного гормона $>4,0$ мМЕ/л при нормальных значениях свободных фракций тиреоидных гормонов) и 27 пациентов без дисфункции щитовидной железы. Определение липидного спектра выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США). Компьютерная томография сердца по программе скрининга коронарного кальция проводилась на двухэнергетическом аппарате Siemens SOMATOM Force с количеством получаемых срезов 384 (2×192). Область сканирования была выбрана на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией. Параметры сканирования: толщина среза – 3,0 мм, напряжение трубки – 120 кВ, FoV – 25 см, инкремент – 1,5 мм, питч – 3,2, время ротации – 0,25 с. Интенсивность излучения трубки регулировалась автоматически программным обеспечением аппарата компьютерной томографии.

Результаты. В группе пациентов с субклиническим гипотиреозом выше значения общего холестерина ($5,8 \pm 0,13$ ммоль/л против $4,6 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,05$)) и атерогенных фракций липопротеинов низкой плотности ($4,2 \pm 0,13$ ммоль/л против $3,0 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,01$)), уровня АпоВ ($1,2 \pm 0,05$ против $0,9 \pm 0,03$ ($p < 0,05$)), отношения АпоВ/АпоА1 ($0,8 \pm 0,04$ против $0,5 \pm 0,02$ ($p < 0,05$)); и более низкие показатели проатерогенных липопротеинов высокой плотности ($1,0 \pm 0,07$ ммоль/л против $1,23 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$)). По данным скрининга коронарного кальция общий



кальциевый индекс, рассчитанный по методу Agatston, и доля лиц с признаками атеросклеротического поражения коронарного русла в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом выше, чем в группе лиц без дисфункции щитовидной железы: 136 (0–148) против 5 (0–46) ($p < 0,05$) и 47,9% ($n=23$) против 18,5% ($n=5$) ($\chi^2=6,38$; $p < 0,05$). Установлена взаимосвязь между лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом и атерогенным IIa-типом гиперлипидемии ($r=0,65$; $p < 0,01$), наличием признаков атеросклеротического поражения коронарного бассейна по данным скрининга коронарного кальция ($r=0,51$; $p < 0,05$).

Заключение. У бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом выше удельный вес лиц с КТ-признаками кальциноза коронарных артерий, а коронарный атеросклероз протекает на фоне атерогенного IIa-типа вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью проатерогенных липопротеидов высокой плотности. Полученные данные демонстрируют потребность в поиске новых диагностических алгоритмов доклинических стадий атерогенеза и агрессивном подходе к медицинской профилактике кардиоваскулярных рисков у коморбидных пациентов с субклиническим гипотиреозом. Компьютерная томография сердца по программе скрининга коронарного кальция методом Agatston может быть рассмотрена в качестве скрининга атеросклеротического поражения у пациентов с коморбидной патологией, в том числе с целью выбора гипотипидемической стратегии.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, гиперлипидемия, атеросклероз, кальциноз коронарных артерий, кальциевый индекс

Petrova E.^{1,2} ✉, Shishko O.^{1,3}, Rusak T.², Kozich U.², Kaliadka M.², Statkevich T.¹, Makhnach S.⁴, Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

³ Minsk City Endocrinology Center, Minsk, Belarus

⁴ Soligorsk Central Regional Hospital, Polyclinic of Belaruskali JSC, Soligorsk, Belarus

Dyslipidemia and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, material collection, processing, writing – Petrova E.; material collection and processing – Shishko O., Rusak T., Kozich U., Makhnach S., Kaliadka M.; material collection and text preparation for printing – Statkevich T.; study concept, data analysis, editing – Mitkovskaya N.

Submitted: 11.07.2023

Accepted: 28.08.2023

Contacts: katrin.sk-81@tut.by

Abstract

Purpose. This study purpose is to analyze dyslipidemia and assess the severity of coronary atherosclerosis using a cardiac computed tomography coronary calcium screening program in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism (SH).

Materials and methods. The study included 75 working-age patients without clinical signs of ischemic heart disease: 48 patients with laboratory-confirmed SH (thyroid hormone level >4.0 mIU/L with normal values of free fractions of thyroid hormones) and 27 patients without thyroid dysfunction. Lipid spectrum determination was performed using an automatic biochemical analyzer Architect c4000 (Abbott, USA). Cardiac computed tomography of the heart, following the coronary calcium screening program (CCS), was conducted using a Siemens SOMATOM Force dual-energy machine with 384 slices obtained (2×192). The scanning area extended from the Valsalva sinus to the inferior border of the heart, with prospective ECG synchronization. Scanning parameters included a slice thickness of 3.0 mm, tube voltage of 120 kV, FoV of 25 cm, incriminate of 1.5 mm, pitch of 3.2, and rotation time of 0.25 sec. The radiation intensity of the tube was automatically adjusted by the CT software.

Results. The group of patients with subclinical hypothyroidism showed higher values of total cholesterol (5.8 ± 0.13 mmol/L versus 4.6 ± 0.18 mmol/L ($p < 0.05$)), atherogenic low-density lipoprotein fractions (4.2 ± 0.13 mmol/L versus 3.0 ± 0.18 mmol/L ($p < 0.01$)), ApoB levels (1.2 ± 0.05 versus 0.9 ± 0.03 ($p < 0.05$)), ApoB/ApoA1 ratio (0.8 ± 0.04 versus 0.5 ± 0.02 ($p < 0.05$)), and lower proatherogenic high-density lipoproteins (1.0 ± 0.07 mmol/L versus 1.23 ± 0.08 mmol/L ($p < 0.05$)). According to CCS, the total calcium index calculated by the Agatston method and the proportion of individuals with signs of atherosclerotic coronary lesion in the group of patients with subclinical hypothyroidism were higher than in the group without thyroid dysfunction: 136 (0–148) versus 5 (0–46) ($p < 0.05$) and 47.9% ($n=23$) versus 18.5% ($n=5$) ($\chi^2=6.38$; $p < 0.05$). There was an association between laboratory-confirmed SH and atherogenic type IIa hyperlipidemia ($r=0.65$; $p < 0.01$), as well as the presence of signs of atherosclerotic coronary lesions according to CCS ($r=0.51$; $p < 0.05$).

Conclusion. Asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism have a higher proportion of individuals with CT signs of coronary artery calcification, and coronary atherosclerosis occurs in the presence of atherogenic type IIa secondary hyperlipidemia combined with a deficiency of proatherogenic high-density lipoproteins. These findings highlight the need to develop new diagnostic algorithms for preclinical stages of atherogenesis and to adopt an aggressive approach to medical prevention of cardiovascular risks in comorbid patients with subclinical hypothyroidism. Cardiac computed tomography using the Agatston Coronary Calcium Screening (CCS) could be considered for screening atherosclerotic lesions in patients with comorbid pathologies, including for selecting a hypolipidemic strategy.

Keywords: subclinical hypothyroidism, hyperlipidemia, atherosclerosis, coronary artery calcification, calcium index

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи отечественного и зарубежного здравоохранения, во всем мире сохраняются высокий уровень распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и рост летальности по причине атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения (БСК). По данным исследования Global Burden (2020), ИБС страдают более 120 млн человек, что составляет около 1,72% населения планеты. На ишемическую болезнь сердца и ее осложнения приходится 16% всех



смертей в мире, что на настоящий момент составляет более 9 млн в год [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый второй представитель развитых стран в возрасте 40 лет и старше погибает от последствий атеросклероза. По мнению мирового медицинского сообщества, именно кардиоваскулярные осложнения определяют формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК), продолжительность и качество жизни пациентов терапевтического профиля [3, 4]. В мире распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) варьирует в популяции от 0,3% до 5,3%. По данным Российской Федеральной службы государственной статистики, в структуре кардиальных смертей доля хронической ИБС составляет более 60%, а суммарная доля смертей от ХСН среди смертей при различных формах хронической ИБС – более 30% [3]. Уровень первичного выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста по причине БСК в Республике Беларусь превышает 50 человек на 10 000 населения [4]. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений будут умирать более 20 млн человек в год [1]. Разработка новых и совершенствование имеющихся лечебно-диагностических мероприятий, направленных на предупреждение ишемического повреждения миокарда и развития кардиоваскулярных осложнений, находится в фокусе приоритетных направлений здравоохранения во всем мире.

Ишемическое повреждение миокарда развивается вследствие нарушения кровоснабжения сердечной мышцы, что приводит к недостатку поступления кислорода и гибели кардиомиоцитов. Основной причиной нарушения коронарного кровотока выступает атеротромбоз, смешанный механизм, реже вазоспазм или тромбоэмболия патологически неизмененных коронарных артерий (КА), однако число этих случаев не превышает 5% [5–7]. В большинстве случаев ишемия миокарда сопровождается симптомами (ангинозным приступом или его эквивалентами). В последние годы у пациентов с коморбидной патологией все чаще встречается ишемия, протекающая в отсутствие дискомфорта или боли, но имеющая важное прогностическое значение. В исследовании J. Fleg, посвященном «немой» ишемии, у 24% лиц в возрасте от 40 до 96 лет без клиники стенокардии наблюдался положительный электрокардиографический нагрузочный тест либо при нагрузке определялись нарушения перфузии миокарда. Продемонстрировано, что безболевая ишемия миокарда (ББИМ) может предсказать последующие неблагоприятные коронарные события у считавших себя «кардиологически здоровыми» лиц: у 9,8% (n=40) из 404 пациентов с ББИМ за четырехлетний период наблюдения развились значимые кардиоваскулярные события (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная смерть) [5].

Нарушение липидного обмена является одним из важнейших звеньев атерогенеза и факторов риска развития ИБС [6, 7]. На протяжении последних десятилетий в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается вклад коморбидной патологии в развитие дислипидемии и атеротромботических осложнений [6, 8–12]. Коморбидный пациент требует учета всех обстоятельств, обусловленных сочетанной патологией: оценки влияния на атерогенез агрессивности течения и продолжительности основного заболевания, возможности стабилизации основного заболевания и соответствующих перспектив течения у компенсированного пациента вторичной

липидемии и развития БСК. Лишь тщательный анализ всех сопутствующих состояний поможет в выборе соответствующей антиатерогенной стратегии.

Неослабевающий практический интерес представляет изучение нарушения обмена липидов и выраженность коронарного атеросклероза при коморбидных состояниях, в том числе различных функциональных состояниях щитовидной железы (ЩЖ) [2, 13, 14]. С одной стороны, в международных рекомендациях указана необходимость коррекции уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) с помощью гиполипидемических препаратов у пациентов с высоким риском ССЗ (согласно Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) и обновленным в 2021 г. шкалам SCORE2 и SCORE2-OP) и/или документально подтвержденными ССЗ, сахарным диабетом, семейной гиперхолестеринемией или другими генетическими или редкими нарушениями липидов или артериального давления, хроническими заболеваниями почек, а также у беременных женщин [6, 10]. С другой стороны, среди вышеуказанных категорий отсутствует ряд соматических заболеваний, которые явно ассоциированы с вторичной гиперлипидемией. Не менее сомнительной выглядит выжидательная тактика у бессимптомных пациентов без перечисленных состояний и с низкой вероятностью развития кардиоваскулярных событий согласно SCORE, SCORE2 и SCORE2-OP. Несвоевременная модификация факторов риска неизбежно повлечет за собой трансформацию данной категории пациентов в группу высокого риска и ухудшит их прогноз в отношении БСК.

Впервые на вклад гипофункции ЩЖ в развитие кардиоваскулярных рисков указал В.О. Barnes, в 1959 г. опубликовав результаты клинических исследований, согласно которым лечение гипотиреоза позитивно сказывалось на уровне холестерина [15]. С тех пор мнения мирового сообщества в отношении вклада гипотиреоза в атерогенез существенно разделились. Ряд исследований категорично обозначает связь гиперлипидемии ХС-ЛПНП у пациентов исключительно с манифестным гипотиреозом, в то время как значения липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) дискуссионны [16–18]. В 1977 г. в Великобритании Tunbridge и соавт. проведено первое поперечное когортное исследование, отрицавшее у бессимптомных пациентов связь между субклиническим гипотиреозом и ССЗ, но указавшее на слабую взаимосвязь у женщин с небольшими изменениями на электрокардиограмме [19]. С другой стороны, результаты многих исследований указывают на отрицательное влияние субклинического гипотиреоза в отношении развития и прогрессирования атеросклероза, дислипидемии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, ИБС [8, 11, 20–22], преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста [23]. По данным метаанализа, у лиц с субклиническим гипотиреозом (3450 (6,2%) пациентов из 55 287 эутиреоидных участников) риск сердечно-сосудистых событий и риск смертности от ССЗ увеличивался по мере роста значений ТТГ [24].

В отношении лечебно-диагностической тактики у коморбидных пациентов с ИБС и субклиническим гипотиреозом мнения медицинского сообщества не менее противоречивы. У пациентов с клиникой острой, хронической ИБС или ХНМК на фоне гипофункции ЩЖ первоочередно рекомендуется провести оценку выраженности атеросклеротического поражения коронарных и/или прецеребральных артерий и выполнить необходимую реваскуляризацию, что является, по мнению большинства исследователей, более безопасным, чем назначение и ожидание



гиполипидемического и кардиопротективного эффектов от заместительной терапии дисфункции ЩЖ до проведения интервенционного или кардиохирургического вмешательства [13]. С другой стороны, нет четких рекомендаций в отношении превентивных мер у бессимптомных пациентов с гипофункцией щитовидной железы по коррекции дислипидемии и верификации ББИМ.

Широкая распространенность заболеваний ЩЖ, высокая инвалидизация и смертность по причине кардиоваскулярных осложнений, существенные экономические затраты всемирного здравоохранения придают изучению вклада дисфункции ЩЖ в формирование сердечно-сосудистых рисков, поиску наиболее информативных и экономически обоснованных диагностических алгоритмов начальных стадий атеросклеротического поражения коронарных артерий, персонализированному подходу к вопросам первичной и вторичной профилактики БСК особую актуальность.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ дислипидемии и оценить выраженность коронарного атеросклероза методом компьютерной томографии с программой скрининга коронарного кальция у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор пациентов осуществлялся на этапе первичного выявления врачами-эндокринологами, терапевтами или врачами общей практики у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста нарушения функционального статуса ЩЖ. Диагностика субклинического гипотиреоза выполнялась согласно действующим клиническим рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации по лечению субклинического гипотиреоза (2013) и Американской тиреодологической ассоциации по лечению гипотиреоза (2014) [14, 25].

В учреждении здравоохранения «Минский городской клинический эндокринологический центр» проходило подтверждение и уточнение характера эндокринной патологии и включение пациентов в настоящее исследование. Оценка кардиоваскулярных рисков и уточнение характера атеросклеротического поражения коронарного русла проводились в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Критерии не включения/исключения из исследования: сахарный диабет 1-го и 2-го типа, иммунодефицитные состояния, онкопатология, заболевания соединительной ткани, перенесенный инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, острые вирусно-бактериальные инфекции, обострение хронических заболеваний, терминальная стадия хронических заболеваний печени и почек, отказ от участия в исследовании. На момент включения в исследование заместительной терапии левотироксином, лечения йодсодержащими или антигипотиреоидными препаратами, гиполипидемической терапии вышеуказанные пациенты не получали.

Определение биохимических параметров липидного спектра выполнялось с помощью автоматического биохимического анализатора Architect c4000 (Abbott, США). Забор материала для исследования выполнялся из кубитальной вены утром строго натощак. Липидемия диагностировалась с учетом характеристик липидограммы и включала определение уровня общего холестерина (ОХ), ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, аполипопротеинов низкой и высокой плотности (АпоВ и АпоА1). Фенотип

гиперлиппротеинемии определялся согласно действующей рекомендации ВОЗ на основании классификации, предложенной D. Fredrickson (1965) [2].

Большинство атеросклеротических бляшек содержат микро- и макрокальцины. Согласно полученным в последние двадцать лет научным данным, кальциноз может наблюдаться даже на ранних стадиях атерогенеза, начиная с этапа жирового пятна, а с прогрессированием процесса доля кальция в объеме бляшки возрастает. Компьютерная томография сердца по программе скрининга коронарного кальция (СКК) проводилась на двухэнергетическом аппарате Siemens SOMATOM Force с количеством получаемых срезов 384 (2×192). Область сканирования была выбрана на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией. Параметры сканирования: толщина среза – 3,0 мм, напряжение трубки – 120 кВ, FoV – 25 см, инкремент – 1,5 мм, питч – 3,2, время ротации – 0,25 с. Интенсивность излучения трубки регулировалась автоматически программным обеспечением аппарата КТ.

Лечебная тактика накануне исследования не требовала значительной коррекции. Непосредственно перед сканированием пациентом принимался нитроглицерин короткого действия сублингвально для коррекции вазоспазма коронарных артерий. Укладка пациента – лежа на спине. Бесконтрастное исследование выполнялось с целью оценки наличия, величины, плотности кальцифицированного участка коронарной артерии и определения индекса коронарного кальция. За очаги кальциноза принимали участки плотностью более 130 единиц Хаунсфильда. За пороговое значение площади кальцинированного поражения коронарной артерии была выбрана величина трех смежных пикселей (1,03 мм²). Результаты анализа степени кальциноза коронарных артерий выражались величиной кальциевого индекса (КИ), который рассчитывали по стандартному методу Agatston (Total calcium score AJ-130), предложенному в 1990 г. [26].

Данный метод базируется на вычислении коэффициента поглощения рентгеновского излучения и площади кальцинатов согласно формуле: $КИ = K \times S$, где S – площадь очага кальцификации, K – коэффициент, зависящий от плотности зоны кальцификации в единицах Хаунсфильда (Hu):

$K = 1$ – при плотности очага кальциноза 130–199 Hu ;

$K = 2$ – 200–299 Hu ;

$K = 3$ – 300–399 Hu ;

$K = 4$ – $\geq 400 Hu$.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA). Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза равной или больше 95% ($p < 0,05$). Статистическое описание количественных характеристик производилось в зависимости от вида их распределения. Изучение соответствия распределения признака закону нормального распределения включало построение гистограммы распределения и расчет критерия Шапиро – Уилка. Для выборок с нормальным распределением применялся расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m). В случае статистической обработки количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, а также качественных порядковых признаков указывали медиану (Me) и межквартильный размах (25-й – 75-й процентиля).

Сопоставление полученных данных двух анализируемых групп в контрольных точках наблюдения по количественному признаку проводилось при помощи критерия Стьюдента (t) с соблюдением условия нормального распределения признака в обеих группах. С целью сравнения обследуемых контингентов по качественным признакам использовали анализ частоты встречаемости признака. Оценка различий между независимыми выборками проводилась по частоте исследуемого признака согласно критерию соответствия (χ^2) либо точного критерия Фишера (F).

Для определения обоюдного влияния двух признаков в зависимости от вида представленных данных был выполнен корреляционный анализ с использованием методов Пирсона (при нормальном типе распределения) и Спирмена (при отличном от нормального типе распределения). Оценивались значимость, направление связи и сила корреляционных взаимодействий: при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ – слабая, $0,3–0,69$ – умеренная, $0,7$ и более – сильная связь [27].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соответственно критериям включения/исключения в исследование вошли 75 пациентов трудоспособного возраста, не имеющих клинических признаков ИБС. На основании анализа лабораторных показателей уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободных фракций тироксина (Т4св.) и трийодтиронина (Т3св.) сформированы две группы исследования: 48 пациентов с субклиническим гипотиреозом (уровень ТТГ $>4,0$ мМЕ/л при нормальных значениях свободных фракций тиреоидных гормонов) и 27 пациентов без патологии ЩЖ.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, гендерному признаку, наличию и выраженности артериальной гипертензии, данным семейного анамнеза развития ранних кардиоваскулярных событий, склонности к вредным привычкам (табакокурению) (табл. 1).

Таблица 1
Характеристики лиц с субклиническим гипотиреозом, увеличивающие сердечно-сосудистый риск*

Table 1

Characteristics of patients with subclinical hypothyroidism that increase cardiovascular risk

Признак	Субклинический гипотиреоз (n=48)	Нормальная функция щитовидной железы (n=27)
Мужчины, % (n)	10,4 (5)	14,8 (4)
Женщины, % (n)	89,6 (43)	85,2 (23)
Возраст, лет	53,6 $\pm$ 4,11	51,5 $\pm$ 5,01
Курение, % (n)	14,6 (7)	18,5 (5)
Ожирение I степени (ИМТ=30–34,9 кг/м ²)	39,6 (19)	33,3 (9)
Ожирение II степени (ИМТ=35–39,9 кг/м ²)	–	–
Ожирение III степени (ИМТ $>40,0$ кг/м ²)	–	–
Артериальная гипертензия:	81,3 (39)	81,5 (22)
1-й степени, % (n)	27,1 (13)	25,9 (7)
2-й степени, % (n)	54,2 (26)	55,6 (15)
3-й степени, % (n)	–	–
Наследственный анамнез ранней ИБС, % (n)	85,4 (41)	81,5 (22)

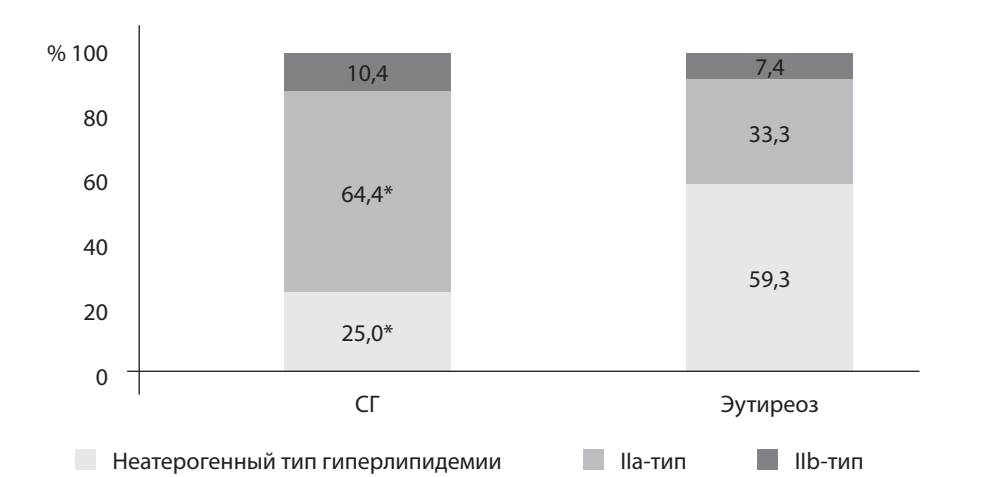
Примечание: * по основным характеристикам групп пациентов различий не выявлено; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2
Характеристики липидного спектра включенных в исследование пациентов с субклиническим гипотиреозом
Table 2
Characteristics of the lipid spectrum of the patients with subclinical hypothyroidism included in the study

Показатель	Субклинический гипотиреоз (n=48)	Нормальная функция щитовидной железы (n=27)
ОХ, ммоль/л	5,8±0,13*	4,6±0,18
ТГ, ммоль/л	1,7±0,13	1,8±0,15
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,07*	1,23±0,08
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,13**	3,0±0,18
АпоА1, г/л	1,4±0,05	1,5±0,04
АпоВ, г/л	1,2±0,05*	0,9±0,03
АпоВ/АпоА1	0,8±0,04*	0,5±0,02

Примечания: * достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов с нормальным гормональным статусом щитовидной железы при $p<0,05$; ** при $p<0,01$.

Изучение параметров липидного обмена продемонстрировало выше среднegrupповые значения ОХ ($5,8\pm0,13$ ммоль/л против $4,6\pm0,18$ ммоль/л ($p<0,05$)) и атерогенных фракций ХС-ЛПНП ($4,2\pm0,13$ ммоль/л против $3,0\pm0,18$ ммоль/л ($p<0,01$)), уровня АпоВ ($1,2\pm0,05$ против $0,9\pm0,03$ ($p<0,05$)), отношения АпоВ/АпоА1 ($0,8\pm0,04$ против $0,5\pm0,02$ ($p<0,05$)); более низкие показатели проатерогенных ХС-ЛПВП ($1,0\pm0,07$ ммоль/л против $1,23\pm0,08$ ммоль/л ($p<0,05$)) в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом в сравнении с результатами, полученными в группе бессимптомных пациентов без дисфункции ЩЖ (табл. 2).



Структура гиперлипидемии у пациентов с субклиническим гипотиреозом

Примечание: * достоверность различия показателей при сравнении с группой без дисфункции ЩЖ при $p<0,01$.

Structure of hyperlipidemia in patients with subclinical hypothyroidism

Согласно классификационному подходу гиперлипидемий, предложенному D. Fredrickson (1965) [28], среди бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом удельный вес лиц с прогностически неблагоприятным атерогенным типом гиперлипидемии был статистически значимо выше в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ: 75,0% (n=36) против 40,7% (n=11) ($\chi^2=8,67$; $p<0,01$). IIa-тип гиперлипидемии диагностирован у 64,6% (n=31) против 33,3% (n=9) ($\chi^2=6,78$; $p<0,01$), IIb-тип гиперлипидемии – у 10,4% (n=5) пациентов с гипофункцией ЩЖ и 7,4% (n=2) пациентов без патологии ЩЖ соответственно.

Количественное определение кальциноза коронарных артерий выполнено 75 пациентам с различным гормональным статусом ЩЖ. С помощью анализа процентильного распределения КИ определяли границы нормальных показателей (за повышенный уровень принимали значения выше 75-й процентиля). Клиническую значимость полученных результатов, наличие и тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий, риск развития сердечно-сосудистых осложнений оценивали с учетом 4 диапазонов значений КИ [26] (табл. 3).

Значение общего КИ, рассчитанного по методу Agatston в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом, было статистически значимо выше, чем в группе лиц без дисфункции ЩЖ: 136 (0–148) против 5 (0–46), при $p<0,05$ (табл. 4). У пациентов с субклиническим гипотиреозом в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ выше был удельный вес лиц с признаками атеросклеротического поражения коронарного русла и умеренным значением КИ (11–100 единиц): 47,9% (n=23) против 18,5% (n=5) ($\chi^2=6,38$; $p<0,05$) и 27,1% (n=13) против 3,7% (n=1) ($F=0,083$; $p<0,05$) соответственно. В отношении статистически значимого различия по локализации коронарного кальциноза и выделении превалирующего поражения одной из артерий при сравнительной

Таблица 3
Оценка результатов скрининга коронарного кальция (N.D. Wong et al., 2000) [26]
Table 3
Assessment of coronary calcium screening (N.D. Wong et al., 2000) [26]

КИ	Риск ИБС и прогноз осложнений	Клиническая значимость	Применимость	Рекомендации
0	Очень низкий	Отрицательная предсказательная ценность 90–95%	Применимо к мужчинам и женщинам старше 40 лет	Первичная профилактика
1–10	Низкий	Значимая ИБС очень сомнительна	Применимо к мужчинам и женщинам старше 40 лет	Первичная профилактика
11–100	Умеренный	Возможны минимальные стенозы КА	Наибольшее клиническое значение при наличии поражения 2 сосудов и более	Модификация факторов риска
101–400	Высокий	Вероятны гемодинамически незначимые стенозы КА	Наибольшее клиническое значение при наличии поражения 2 сосудов и более	Модификация факторов риска
Более 400	Очень высокий	Высокая вероятность гемодинамически значимых стенозов	Наибольшее клиническое значение при наличии поражения 2 сосудов и более	Активная модификация факторов риска, дополнительные исследования для выявления ишемии миокарда

Таблица 4
Значения общего кальциевого индекса у пациентов с субклиническим гипотиреозом
Table 4
Total calcium score indicators in patients with subclinical hypothyroidism

Показатель	Субклинический гипотиреоз (n=48)	Эутиреоз (n=27)
Общий КИ по методу Agatston, ед., Me (25–75%)	136 (0–148)*	5 (0–46)
Удельный вес лиц с признаками атеросклеротического поражения коронарного русла, % (n)	47,9 (23)*	18,5 (5)
Удельный вес лиц с умеренным КИ (11–100 ед.)	27,1 (13)*	3,7 (1)

Примечание: * достоверность различия показателей при сравнении с группой без патологии ЩЖ при $p < 0,05$.

топической диагностике коронарного кальциноза у пациентов обеих групп и внутри обследуемых контингентов достоверного результата получено не было.

Установлена прямая средней силы корреляционная взаимосвязь между лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом и атерогенным типом дислипидемии ($r=0,65$; $p<0,01$), наличием признаков атеросклеротического поражения коронарного бассейна по данным КТ-КАГ ($r=0,51$; $p<0,05$).

Морфологическим субстратом ишемического повреждения миокарда в большинстве случаев служит атеросклеротическая бляшка (АСБ), приводящая к стенозированию просвета КА и развитию атеротромбоза [6, 7]. Процесс обызвествления при атерогенезе начинается сразу после формирования жировой полосы, что подтверждено микроскопически – небольшие скопления кристаллов гидроксиапатита [29].

Кальцификация пораженных КА протекает аналогично механизму активного формирования кости. По данным ряда исследований нашла подтверждение идея направленного атеросклеротического обызвествления АСБ – это «не пассивная адсорбция кальция, а организованный и регулируемый процесс, во многом сходный с процессом костеобразования, при котором фосфат кальция образуется в везикулах, высвобождающихся из клеток артериальной стенки, аналогично тому, как матричные везикулы высвобождаются из хондроцитов при формировании костной ткани, а матричные везикулы и апоптотные тела, оставшиеся от погибших пенистых и гладкомышечных клеток, служат местами отложений кальция» [30].

Роль кальцификации в патогенезе АСБ крайне противоречива. С одной стороны, нормогенез предполагает защитную роль обызвествления АСБ с целью предотвращения разрыва поврежденного сегмента. Биомеханические данные кальцинированных АСБ свидетельствуют о том, что обызвествленные участки редко оказываются в местах ее разрыва. С другой стороны, локальный кальциноз и увеличение натяжения на участке артерии между плотной покрышкой и соседней интимой при функциональном растяжении стенки артерии приводит в ближайшей перспективе к разрыву на границе между кальцинированным и некальцифицированным атеросклеротическим поражением, а при выполнении ангиопластики является основной причиной диссекции, может влиять на ее выраженность и длину [31].

Полуколичественная оценка коронарного кальция с электрокардиографической синхронизацией включена в американские и европейские рекомендации по



диагностике ИБС и считается сильным прогностическим фактором возникновения коронарных событий у асимптомных пациентов в течение 10–15 лет. С одной стороны, значение КИ отражает степень поражения сердечно-сосудистой системы и непосредственно коррелирует с частотой развития атеросклероза: чем выше показатель КИ, тем выше риск атеросклеротического поражения, что позволяет значительно улучшить стратификацию групп риска развития ИБС и выбрать наиболее правильную стратегию у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф.

С другой стороны, разрешающие возможности метода КТ не всегда позволяют оценить наличие микрообызвествлений, следовательно, затрудняют выявление формирующейся «молодой» бляшки, что может привести к недостаточной настроженности у ряда пациентов с коморбидной патологией. В перспективе развития метода СКК – у пациентов с нулевым КИ при сканировании тонкими срезами выявление микрокальцинатов, которые невозможно обнаружить при классической методике сканирования [32]. При изменении параметров сканирования исследование КИ в перспективе может быть выполнено с пониженной дозовой нагрузкой (до 0,5–1 мЗв), что существенно расширит и экономически оптимизирует возможности применения СКК у пациентов с коморбидной патологией, однако это требует соответствующей калибровки и проведения дальнейших исследований по сопоставлению с классическим методом по Agatston [33].

Полученные нами данные лабораторно-инструментального обследования свидетельствуют в пользу формирования у пациентов с субклиническим гипотиреозом вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью липопротеидов высокой плотности и подтверждают более агрессивное течение атерогенеза на примере визуализации коронарного кальциноза в сравнении с лицами без дисфункции щитовидной железы. Среди обследованных бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом по данным СКК 47,9% лиц имели признаки атеросклеротического поражения коронарного русла, а 27,1% из них – умеренные значения КИ (11–100 единиц). Результаты настоящего исследования потребовали активной модификации факторов риска, в том числе имеющей место у этих пациентов прогностически неблагоприятной с точки зрения атерогенеза дислипидемии и необходимости начала гиполипидемической терапии статинами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом выше удельный вес лиц с КТ-признаками кальциноза коронарных артерий, а коронарный атеросклероз протекает на фоне атерогенного IIa-типа вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью проатерогенных липопротеидов высокой плотности. Этиопатогенетические механизмы, критерии стратификации групп сердечно-сосудистого риска, выбор диагностических алгоритмов с целью визуализации начальных стадий атерогенеза, своевременная антиатерогенная тактика у бессимптомных пациентов с коморбидной патологией щитовидной железы требуют дальнейшего изучения. Одним из скрининговых методов визуализации атеросклеротического поражения у этой категории лиц, в том числе с целью выбора гиполипидемической стратегии, может быть предложена полуколичественная оценка коронарного кальция с электрокардиографической синхронизацией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Bulletin. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.
2. Petrova E., Shishko O., Statkevich T., et al. Secondary hyperlipidemia and atherosclerosis in patients with thyroid pathology. *Cardiology in Belarus*, 2022;14(6):814–829. doi: 10.34883/Pl.2022.14.6.010. (in Russian)
3. Boytsov S.A. Chronic heart failure: the evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Therapeutic Archive*. 2022;94(1):5–8.
4. Pobivanceva N.F. Justification of technologies for organizing medical care for patients with high cardiovascular risk on the example of the Brest region (part 1). *Emergency cardiology and cardiovascular risks*, 2021;5(1):1234–1238. doi: 10.51922/2616633X.2021.5.2.1234. (in Russian)
5. Lupanov V.P. Painless myocardial ischemia: diagnosis, medical and surgical treatment, prognosis. *Consilium Medicum*. 2012;14(10):36–44. (in Russian)
6. Visseren F.L.J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
7. Dong T.A., Sandesara P.B., Dhindsa D.S., et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am. J. Med.* 2020;133(8):901–907. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030.
8. Petrova E.B., Shishko O.N., Statkevich T.V., et al. Features of lipidemia and atherosclerotic lesions of the coronary bed in persons with acute coronary syndrome and subclinical hypothyroidism. *Avicenna's Bulletin*. 2022;24(3):306–316. doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-306-316/. (in Russian)
9. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. *Dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnosis, therapy, comorbidity*. Moscow: LLC "Patiss", 2020. 295 p. (in Russian)
10. Vekic J., Zeljkovic A., Cicero A.F.G., et al. Atherosclerosis Development and Progression: The Role of Atherogenic Small, Dense LDL. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):299. doi: 10.3390/medicina58020299.
11. Mamedov M.N., Karimov A.K. Secondary hyperlipidemia: features of manifestation in various somatic diseases. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(3):105–110. doi: 10.17116/profmed202124031105. (in Russian)
12. Ference B.A., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017;38:245–247. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
13. Melmed S., Koenig R., Rosen C., et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th Edition. Elsevier, 2019, 1792 p.
14. Melnichenko G.A., Rybakova A.A. How to assess the functional state of the thyroid gland and what to do in a situation where the tests are inadequate? *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya*. 2018;14(2):86–91. doi.org/10.14341/ket9671. (in Russian)
15. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–1751. doi.org/10.1089/thy.2014.0028.
16. Barnes B.O. Prophylaxis of ischaemic heart-disease by thyroid therapy. *Lancet*. 1959;2:149–152.
17. Corona G., Croce L., Sparano C., et al. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(12):2535–2544. doi: 10.1007/s40618-021-01590-9.
18. Wang J.J., Zhuang Z.H., Shao C.L., et al. Assessment of causal association between thyroid function and lipid metabolism: a Mendelian randomization study. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(9):1064–1069. doi.org/10.1097/CM9.0000000000001505.
19. Su X., Chen X., Peng H., et al. New insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;15. doi.org/10.17305/bjbm.2021.6606.
20. Tunbridge W.M., et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1977;7:481–493.
21. Wang J.J., Zhuang Z.H., Shao C.L., et al. Assessment of causal association between thyroid function and lipid metabolism: a Mendelian randomization study. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2021;134(9):1064–1069. doi: 10.1097/CM9.0000000000001505.
22. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., et al. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012;172(10):811–817.
23. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M., et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med.* 2019;110(6):530–545. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.
24. Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H., et al. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(2):57–69. doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.011.
25. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C., et al. Sub-clinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365–1374.
26. Ternovoy S.K., Sinitsyn V.E., Gagarina N.V. *Noninvasive diagnostics of atherosclerosis and calcification of coronary arteries*. Moscow: Atmosphere, 2003. 144 p. (in Russian)
27. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Using the Statistica Windows application package. 2000:384 p.
28. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
29. Otsuka F., Sakakura K., Yahagi K., et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):724–736. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302642.
30. Zhuravlev K.N., Vasilyeva E.Yu., Sinitsyn V.E., et al. Calcium index as a screening method for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):153–161. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-153-161.
31. Hecht H., Blaha M.J., Berman D.S., et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Cardiovasc Comput Tomogr.* 2017;11:157–68. doi: 10.1016/j.jcct.2017.02.010.
32. Urabe Y., Yamamoto H., Kitagawa T., et al. Identifying small coronary calcification in noncontrast 0.5-mm slice reconstruction to diagnose coronary artery disease in patients with a conventional zero coronary artery calcium score. *J. Atheroscler Thromb*. 2016;23:1324–33. doi: 10.5551/jat.35808.
33. Nikolaev A.E., Shapiev A.N., Korkunova O.A., et al. The possibility of assessing coronary calcium according to ultra-low-dose computed tomography used in the Moscow Lung cancer screening project. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):414–422. doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-18. (in Russian)