



Петрова Е.Б.^{1,2} ✉, Попель О.Н.², Шишко О.Н.^{1,3}, Статкевич Т.В.¹, Бельская М.И.²,
Колядко М.Г.², 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

Дислипидемия и атеросклероз прецеребральных артерий у бессимптомных лиц с субклиническим гипотиреозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Петрова Е.Б. – концепция и дизайн статьи, сбор материала, обработка, написание текста; Попель О.Н., Шишко О.Н., Статкевич Т.В., Колядко М.Г. – сбор и обработка материала; Бельская М.И. – сбор материала и подготовка текста к печати; Митьковская Н.П. – концепция статьи, анализ полученных данных, редактирование.

Подана: 19.04.2023

Принята: 05.06.2023

Контакты: katrin.sk-81@tut.by

Резюме

Цель. Провести анализ липидемии и оценить выраженность прецеребрального атеросклероза у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с различным гормональным статусом щитовидной железы (ЩЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 70 лиц трудоспособного возраста без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК): 46 – с лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом (уровень ТТГ >4,0 мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов) и 24 пациента без дисфункции ЩЖ.

Результаты. Установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между повышением уровня ТТГ и атерогенным типом гиперлипидемии ($r=0,60$; $p<0,01$), негемодинамически значимым стенозирующим атеросклеротическим ($r=0,58$; $p<0,01$), полисосудистым ($r=0,54$; $p<0,05$) поражением прецеребрального русла, наличием признаков нестабильности атеросклеротической бляшки ($r=0,64$; $p<0,01$).

Заключение. У бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом в сравнении с лицами без дисфункции ЩЖ наблюдается прогностически неблагоприятное ремоделирование и выше доля лиц с атеросклеротическим (стенозирование <50%) многососудистым поражением прецеребрального бассейна (32,6% ($n=15$) против 8,3% ($n=2$) ($\chi^2=5,05$; $p<0,05$)), одним признаком или сочетанием нескольких признаков нестабильности АСБ (69,6% ($n=32$) против 33,3% ($n=8$) ($\chi^2=8,45$; $p<0,01$)), а заболевание протекает на фоне атерогенного типа гиперлипидемии (93,5% ($n=43$) против 70,8% ($n=17$) ($\chi^2=6,60$; $p<0,05$)) в сочетании с недостаточностью проатерогенных липопротеидов высокой плотности ($1,0\pm0,09$ ммоль/л против $1,3\pm0,06$ ммоль/л; $p<0,05$). Критерии стратификации групп сердечно-сосудистого риска, выбор диагностических алгоритмов с целью визуализации начальных

стадий атеросклероза, своевременная антиатерогенная тактика у коморбидных пациентов с патологией ЩЖ требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гиперлипидемия, щитовидная железа, гипотиреоз, атеросклероз, прецеребральные (брахиоцефальные) артерии, ишемия головного мозга

Petrova E.^{1,2} ✉, Popel A.², Shishko O.^{1,3}, Statkevich T.¹, Belskaya M.², Kaliadka M.², Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

³ Minsk City Clinical Endocrinology Center, Minsk, Belarus

Dyslipidemia and Atherosclerosis of Precerebral Arteries in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Petrova E. – article concept and design, material collection, processing, text writing; Popel O., Shishko O., Statkevich T., Kaliadka M. – material collection and processing; Belskaya M. – material collection and text preparation for publishing; Mitkovskaya N. – article concept, data analysis, editing.

Submitted: 19.04.2023

Accepted: 05.06.2023

Contacts: katrin.sk-81@tut.by

Abstract

Purpose. To analyze lipidemia and to evaluate the severity of precerebral atherosclerosis in asymptomatic working age patients with different hormonal status of the thyroid gland (TG).

Materials and methods. The study included 70 working age subjects without clinical signs of chronic cerebral circulatory insufficiency (CCCI): 46 subjects with laboratory-confirmed subclinical hypothyroidism (TSH level > 4.0 mIU/L with normal characteristics of free fractions of thyroid hormones) and 24 subjects without thyroid dysfunction.

Results. A direct, moderate strength correlation was established between an increase in TSH level and atherogenic type of hyperlipidemia ($r=0.60$; $p<0.01$), non-hemodynamically significant stenotic atherosclerotic ($r=0.58$; $p<0.01$), polyvascular ($r=0.54$; $p<0.05$) precerebral lesions, and the presence of signs of atherosclerotic plaque instability ($r=0.64$; $p<0.01$).

Conclusion. Asymptomatic patients of working age with subclinical hypothyroidism compared to those without thyroid dysfunction exhibit prognostically unfavorable remodeling, and they present a higher proportion of individuals with atherosclerotic (stenosis <50%) multivessel lesions of the precerebral pool (32.6% ($n=15$) versus 8.3% ($n=2$) ($\chi^2=5.05$ $p<0.05$)), with one sign or a combination of several signs of atheroma instability (69.6% ($n=32$) vs. 33.3% ($n=8$) ($\chi^2=8.45$; $p<0.01$)), with disease occurring against an atherogenic type of hyperlipidemia (93.5% ($n=43$) vs. 70.8% ($n=17$) ($\chi^2=6.60$ $p<0.05$)) combined with proatherogenic high-density lipoprotein deficiency (1.0 ± 0.09 mmol/L versus 1.3 ± 0.06 mmol/L; $p<0.05$). Criteria for cardiovascular risk group stratification,



choice of diagnostic algorithms to visualize initial stages of atherosclerosis, and timely anti-atherogenic tactics in comorbid patients with thyroid pathology require further investigations.

Keywords: hyperlipidemia, thyroid gland, hypothyroidism, atherosclerosis, precerebral (brachiocephalic) arteries, cerebral ischemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Уровень первичного выхода на инвалидность пациентов трудоспособного возраста по причине болезней системы кровообращения (БСК) в Республике Беларусь превышает 50 человек на 10 000 населения, при этом тяжесть первичного выхода на инвалидность за счет количества инвалидов I группы составляет около 7 человек, а II и III групп – более 40 на 10 000 трудоспособных лиц [1]. В структуре смертности цереброваскулярная патология (ЦВБ) занимает третье место после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний [2]. Летальность от инсульта колеблется до 30% [3, 4].

«Ишемический инсульт (инфаркт мозга) – нарушение мозгового кровообращения с повреждением ткани мозга, нарушением его функций вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному отделу» [2, 5]. Ишемия головного мозга (ГМ) представляет собой серьезную угрозу для здоровья и является ведущей причиной тяжелой инвалидизации населения во всем мире.

Для поддержания должной функциональной активности в ГМ непрерывно протекают окислительные процессы метаболизма углеводов и кетоновых тел в условиях отсутствия резервных накоплений кислорода в веществе мозга. Интенсивность метаболических процессов требует под равномерным распределением давления постоянного кровоснабжения ГМ и незамедлительной эвакуации продуктов обмена. Кровоснабжение происходит посредством сложной сосудистой системы и нейроэндокринной регуляции. Через сосудистую систему мозга в условиях функционального покоя проходит около 15% крови, поступающей в большой круг кровообращения при сердечном выбросе, и 20% кислорода, поступающего в организм [6]. Даже кратковременное прекращение оксигенации может привести к необратимым процессам и гибели структур мозга.

Атеротромбоз является ведущей причиной ишемического повреждения головного мозга. Атеросклероз сосудов дуги аорты, особенно бифуркации общей сонной артерии (ОСА), поражение внутренней сонной артерии (ВСА) выступают главной причиной ишемии мозга, составляя более 20% всех ишемических инсультов, а около 80% цереброваскулярных катастроф могут развиваться без предшествующей симптоматики. По данным метаанализа, в который были включены данные более чем 23 тыс. пациентов в возрасте до 61 года, распространенность бессимптомного атеросклероза прецеребрального бассейна со стенозированием просвета более 50% в популяции составила более 4% [7]. Вышесказанное подчеркивает необходимость своевременного выявления групп риска и агрессивной персонифицированной профилактики инвалидизирующих состояний [3].

Скорость прогрессирования стенозов прецеребральных артерий непредсказуема: может развиваться стремительно, медленно или оставаться стабильной

в течение многих лет. Изучению предикторов раннего развития, вклада коморбидных состояний, в том числе дисфункции щитовидной железы, в метаболизм липидов, механизмы атерогенеза, особенностей течения и клинических исходов у пациентов различных возрастных и этнических групп посвящено большое количество отечественных и зарубежных изысканий [4, 8–17].

Нарушение липидного обмена является одним из важнейших звеньев атерогенеза. В настоящее время ВОЗ принята и не претерпевала изменений и дополнений с 1965 г. предложенная D. Fredrickson классификация фенотипов гиперлипидемий [18]. На сегодняшний день точных эпидемиологических данных по распространенности фенотипов гиперлипидемии по D. Fredrickson в различных странах, в том числе в Республике Беларусь, не приведено. Обращает на себя внимание факт несостоятельности данной классификации в отражении кардиocereбральных рисков у лиц с рядом характеристик липидного спектра, роль которых в патогенезе атеросклероза безусловно доказана: с повышением атерогенной липопротеиновой частицы ЛП(а), со снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) или нарушением соотношения аполипопротеинов низкой и высокой плотности (АпоВ/АпоА1) [18–22]. Неоднозначна и современная гиполипидемическая тактика, базирующаяся исключительно на оценке общего сердечно-сосудистого риска и достижении соответствующих целевых значений ХС-ЛПНП. Сомнительной выглядит «наблюдательная политика» медицинского сообщества в отношении лиц с низкой вероятностью развития и гибели вследствие значимых кардиоваскулярных событий (инфаркта миокарда, инсульта) согласно SCORE и SCORE2. Несвоевременная модификация факторов риска неизбежно повлечет за собой трансформацию данной категории пациентов в группу высокого риска и ухудшит прогноз в отношении сердечно-сосудистых катастроф. В случае верифицированного стенозирующего атеросклеротического поражения, клиники или ССЗ тактика коррекции липидного спектра ужесточается [19]. Но нет четкого диагностического регламента в отношении верификации атеросклероза коронарных и прецеребральных артерий у бессимптомных пациентов с коморбидной патологией и невысоким риском по SCORE и SCORE2.

Результаты многих исследований подтвердили негативное влияние манифестного гипотиреоза на развитие и прогрессирование атеросклероза [4, 7, 11]. Но связь субклинического гипотиреоза и атеросклеротического поражения до конца не установлена. По настоящему вопросу в литературе приводятся противоречивые данные. Это обусловлено такими факторами, как различия в подборе групп исследования, отсутствие контроля тиреоидного статуса для исключения транзиторного характера изменений гормонов щитовидной железы. Например, Kim H. и соавт. установили отсутствие связи между атеросклеротическим поражением каротидных артерий, в том числе при наблюдении в течение 5 лет, и субклиническим гипотиреозом. При этом указав на сильную связь между степенью выраженности прецеребрального атеросклероза и такими маркерами, как пол, ИМТ, уровень ХС и ЛПНП [23].

Неослабевающий научный и практический интерес представляет дальнейшее изучение нарушения обмена липидов и степень выраженности прецеребрального атеросклероза, формирование единой тактики в диагностике и своевременной персонифицированной профилактике кардиоваскулярных рисков при различных функциональных состояниях щитовидной железы (ЩЖ).



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ липидемии и оценить выраженность прецеребрального атеросклероза у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с различным гормональным статусом щитовидной железы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Соответственно показателям гормонального статуса ЩЖ в исследование включено 70 лиц трудоспособного возраста без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК): 46 – с лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом и 24 пациента без дисфункции ЩЖ. Скрининг пациентов осуществлялся на этапе первичного выявления тиреоидной патологии у пациентов трудоспособного возраста врачами-эндокринологами или врачами общей практики, при последующем их направлении на консультацию в учреждение здравоохранения «Минский городской клинический эндокринологический центр», где проходило подтверждение и уточнение характера эндокринной патологии, для уточнения кардиоваскулярных рисков – в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Все пациенты проконсультированы психиатром и неврологом на предмет исключения клинических признаков ХНМК.

Критерии не включения/исключения: перенесенный инсульт различного генеза или транзиторные ишемические эпизоды в анамнезе, наличие неврологической симптоматики различного генеза, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, артериальная гипертензия 3-й степени, умеренные и 2–3-я стадии ожирения (ИМТ более 35 кг/м²), инфаркт миокарда в анамнезе, иммунодефицитные состояния, онкопатология, заболевания соединительной ткани, терминальная стадия хронических заболеваний печени и почек, отказ от участия в исследовании. На момент включения в исследование заместительной терапии левотироксином, лечения йодсодержащими или анти-тиреоидными препаратами, гиполипидемической терапии вышеуказанные пациенты не получали.

Для исследования атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий применялся линейный датчик 11L-D с частотой 4,5–12 МГц и размером контактной поверхности 12×47 мм, который позволяет визуализировать исследуемые объекты в режиме 2D (В), цветовом доплеровском режиме, режимах импульсно-волнового доплера. Ультразвуковое исследование проводилось в положении пациента лежа на спине после кратковременного отдыха с анализом структурно-функционального состояния ОСА, ВСА, наружных сонных (НСА), подключичных и позвоночных артерий в сегментах V1 и V2. Оценивали проходимость, анатомические особенности, скоростные и спектральные доплеровские параметры прецеребрального бассейна, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА, наличие атеросклеротического поражения с характеристикой протяженности атеросклеротического поражения, процента стеноза, состояние поверхности, экзогенности, гетерогенности и признаки кальциноза атеросклеротической бляшки (АСБ).

АСБ считали структуру, выступающую в просвет анализируемой артерии прецеребрального бассейна на 0,5 мм и более (или 50% и более), по сравнению с величиной толщины интимы-медии прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние

от границы раздела «адвентиция-медиа» до границы раздела «интима – просвет сосуда» [24]. Выраженность стеноза прецеребральных артерий определяли согласно критериям ECST, как отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета анализируемой артерии в месте стеноза, представленное в процентах. За ультразвуковые критерии нестабильной АСБ принимали характеристики, полученные при визуальной оценке бляшки в серой шкале: гипо- и анэхогенная структура бляшки, гетерогенная структура бляшки и признаки неровной поверхности АСБ.

Определение биохимических параметров липидного спектра проводили 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), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеинов низкой и высокой плотности (АпоВ и АпоА1).

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 точному критерию Фишера (F).

Для определения обоюдного влияния двух признаков в зависимости от вида представленных данных был выполнен корреляционный анализ с использованием методов Пирсона (при нормальном) и Спирмена (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.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Соответственно критериям включения/исключения в исследование вошло 70 пациентов трудоспособного возраста, не имеющих клинических признаков ХНМК. На основании изучения лабораторных характеристик гормонального статуса

Таблица 1

Характеристики пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы, увеличивающие сердечно-сосудистый риск*

Table 1

Characteristics of patients with different thyroid hormone status increasing cardiovascular risk*

Признак	Субклинический гипотиреоз (n=46)	Нормальная функция щитовидной железы (n=24)
Женщины, % (n)	89,1 (41)	83,3 (20)
Мужчины, % (n)	10,9 (5)	16,7 (4)
Возраст, лет	53,2±4,01	51,8±5,11
Курение, % (n)	15,2 (7)	20,8 (5)
Ожирение I степени (ИМТ=30–35 кг/м ²)	39,1 (18)	37,5 (9)
Артериальная гипертензия		
1-й степени, % (n)	28,3 (13)	29,2 (7)
2-й степени, % (n)	71,7 (33)	70,8 (17)
3-й степени, % (n)	–	–

Примечание: * по основным характеристикам групп пациентов различий не выявлено.

Note: * no differences were found in the main characteristics of patients groups.

щитовидной железы (уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободных фракций тироксина (Т4св.) и трийодтиронина (Т3св.)) выделено 2 группы пациентов: 46 – с лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом (уровень ТТГ >4,0 мМЕ/л при нормальных значениях свободных фракций тиреоидных гормонов) и 24 пациента без дисфункции ЩЖ. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, полу, причастности к курению и наличию артериальной гипертензии (табл. 1).

Изучение параметров липидного обмена продемонстрировало статистически значимо выше среднегрупповые значения ОХ (5,9±0,12 ммоль/л против 4,8±0,15 ммоль/л (p<0,05)), ХС-ЛПНП (3,9±0,14 ммоль/л против 2,8±0,16 ммоль/л (p<0,01)), уровня АпоВ (1,2±0,03 против 0,8±0,04 (p<0,01)) и значений отношения АпоВ/АпоА1 (0,8±0,05 против 0,5±0,02 (p<0,05)), коэффициента атерогенности (КА) (4,6±0,2 против 2,8±0,22 (p<0,001)), индексов риска ИБС по соотношениям ОХ/ОХ-ЛПВП (5,8±0,2 против 3,9±0,25 (p<0,01)), ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП (3,8±0,18 против 2,0±0,18 (p<0,05)), ТГ/ХС-ЛПВП (1,6±0,11 против 1,4±0,12 (p<0,05)) и более низкие показатели проатерогенных ХС-ЛПВП (1,0±0,09 ммоль/л против 1,3±0,06 ммоль/л (p<0,05)) в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом относительно результата группы без дисфункции ЩЖ (табл. 2).

В группе лиц с субклиническим гипотиреозом в сравнении с пациентами без дисфункции щитовидной железы статистически значимо выше был удельный вес лиц с повышением уровня общего холестерина (95,7% (n=44) против 75,0% (n=18) ($\chi^2=6,65$; p<0,05)) и фракции атерогенного ХС-ЛПНП (93,5% (n=43) против 70,8% (n=17) ($\chi^2=6,60$; p<0,05)). Согласно принятой ВОЗ классификации, базирующейся на биохимических фенотипических признаках гиперлипидемий (Д. Фредриксон, 1965) [8], у пациентов с лабораторными признаками субклинического гипотиреоза удельный вес лиц с атерогенным типом гиперлипидемии статистически значимо был выше в сравнении с пациентами без дисфункции щитовидной железы (93,5% (n=43) против 70,8% (n=17) ($\chi^2=6,60$; p<0,05)). IIa тип гиперлипидемии диагностирован у 84,8% (n=39) пациентов

Таблица 2

Характеристики липидного спектра включенных в исследование пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы

Table 2

Characteristics of lipid spectrum of patients included in the study with different thyroid gland hormonal status

Показатель	Субклинический гипотиреоз (n=46)	Нормальная функция щитовидной железы (n=24)
ОХ, ммоль/л	5,9±0,12*	4,8±0,15
ТГ, ммоль/л	1,7±0,13	1,8±0,15
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,09*	1,3±0,06
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,14**	2,8±0,16
КА (ОХ-ЛПВП)/ЛПВП	4,6±0,2***	2,8±0,22
Риск ИБС ОХ/ХС-ЛПВП	5,8±0,2**	3,9±0,25
Риск ИБС ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП	3,8±0,18*	2,0±0,18
Риск ИБС ТГ/ХС-ЛПВП	1,6±0,11*	1,4±0,12
Апо А1, г/л	1,4±0,05	1,5±0,04
Апо В, г/л	1,2±0,03**	0,8±0,04
АпоВ/АпоА1	0,8±0,05*	0,5±0,02

Примечания: * достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов с нормальным гормональным статусом щитовидной железы при $p<0,05$; ** при $p<0,01$; *** при $p<0,001$; ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, АпоВ и АпоА1 – аполипопротеины низкой и высокой плотности.

в группе с субклиническим гипотиреозом против 62,5% (n=15) включенных в анализ пациентов без дисфункции щитовидной железы ($\chi^2=4,44$; $p<0,05$). IIb тип гиперлипидемии диагностирован у 8,7% (n=4) пациентов с субклиническим гипотиреозом и 8,3% (n=2) пациентов с нормальной функцией ЩЖ.

По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, наличие признаков негемодинамически значимого стенозирующего атеросклеротического поражения прецеребрального бассейна зафиксировано у 71,7% (n=33) пациентов с субклиническим гипотиреозом против 45,5% (n=11) лиц с нормальной функцией щитовидной железы ($\chi^2=4,53$; $p<0,05$) (табл. 3). В структуре поражения у пациентов обеих групп преобладали АСБ с уменьшением просвета сосуда менее 50%. Признаков гемодинамически значимого стенозирующего атеросклеротического поражения прецеребрального русла у обследованных пациентов трудоспособного возраста с различным гормональным статусом ЩЖ без признаков ХНМК зафиксировано не было. В группе пациентов с гипотиреозом статистически значимо выше был удельный вес лиц с многососудистым атеросклеротическим поражением (32,6% (n=15) против 8,3% (n=2) ($\chi^2=5,05$; $p<0,05$)), одним признаком или сочетанием нескольких признаков нестабильности АСБ (69,6% (n=32) против 33,3% (n=8) ($\chi^2=8,45$; $p<0,01$)). Утолщение комплекса интима-медиа ОСА более 0,9 мм наблюдалось у 76,1% (n=35) лиц с субклиническим гипотиреозом против 54,2% (n=13) пациентов без дисфункции щитовидной железы ($\chi^2=6,41$; $p<0,05$).

Таблица 3

Признаки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у лиц с субклиническим гипотиреозом и нормальной функцией щитовидной железы

Table 3

Signs of atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries in subjects with subclinical hypothyroidism and in those with normal thyroid function

Показатель	Субклинический гипотиреоз (n=46)	Нормальная функция щитовидной железы (n=24)
КИМ ОСА, мм	1,1±0,19*	0,75±0,15
КИМ ОСА >0,9 мм, % (n)	76,1 (35)	54,2 (13)
Наличие АСБ, % (n)	71,7 (33)*	45,5 (11)
Однососудистое поражение, % (n)	39,1 (18)	37,5 (9)
Многососудистое поражение (более 2 сосудов), % (n)	32,6 (15)*	8,3 (2)
АСБ (0–50%), % (n)	56,5 (26)	41,7 (10)
АСБ (50–70%), % (n)	15,2 (7)	4,2 (1)
АСБ (более 70%), % (n)	0	0
Признаки нестабильной АСБ, % (n)	69,6 (32)**	33,3 (8)
Гетерогенная структура АСБ, % (n)	65,2 (30)*	33,3 (8)
Неровность поверхности АСБ, % (n)	6,5 (3)	0

Примечания: * достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов с нормальным гормональным статусом щитовидной железы при $p<0,05$; ** при $p<0,01$; АСБ – атеросклеротическая бляшка; КИМ – комплекс интимомедиа; ОСА – общая сонная артерия.

У обследованных пациентов трудоспособного возраста без клинических признаков ХНМК установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между повышением уровня ТТГ и атерогенным типом гиперлипидемии ($r=0,60$; $p<0,01$), негемодинамически значимым стенозирующим атеросклеротическим ($r=0,58$; $p<0,01$), полисосудистым ($r=0,54$; $p<0,05$) поражением прецеребрального русла, наличием признаков нестабильности АСБ ($r=0,64$; $p<0,01$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, повышенное содержание общего холестерина выступает независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у представителей обоих полов, а рост данного показателя в крови пациента на 1% повышает вероятность развития атеросклероз-ассоциированной коронарной или цереброваскулярной патологии на 2–3% [8]. Ряд исследований (Scandinavian Simvastatin Survival Study, REGRESS, Западно-Шотландское исследование и др.), основанных на анализе липидограммы, констатировали в качестве наиболее значимых прогностических маркеров кардио- и цереброваскулярных событий дисбаланс липидного спектра в пользу преобладания ХС-ЛПНП и гипертриглицеридемии на фоне снижения ХС-ЛПВП даже при нормальном уровне ОХ [8, 10, 18–22, 25–27]. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, баланс проатерогенных и антиатерогенных липопротеинов более корректно контролировать соотношением аполипопротеинов низкой и высокой плотности (АпоВ/АпоА), что позволяет спрогнозировать риск фатальных и нефатальных острых и повторных кардиоваскулярных событий (инфаркт или ишемический инсульт) в течение пяти лет [8, 18].

Последние эпидемиологические исследования продемонстрировали обратную взаимосвязь между уровнем ТТГ, преимущественно у лиц с манифестным гипо- и гипертиреозом, и значениями общего холестерина и липопротеидов низкой плотности [27–30]. Малоизученными остаются вопросы вторичной гиперлипидемии при субклиническом гипотиреозе, влияния ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов на значения ХС-ЛПВП, триглицеридов и аполипопротеинов [8].

Полученные нами данные 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 ультразвуковой визуализации атеросклеротических изменений в прецеребральном бассейне, в сравнении с лицами без дисфункции щитовидной железы.

Первый морфофункциональный уровень в алгоритме комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга представлен общей сонной артерией [31]. Свидетельством процессов раннего ремоделирования сосудов и независимым фактором риска развития транзиторных ишемических атак и инсульта выступает утолщение комплекса интима-медиа ОСА более $0,9 \pm 0,1$ мм. В группе пациентов с субклиническим гипотиреозом полученное среднegrupповое значение КИМ ($1,1 \pm 0,19$ против $0,75 \pm 0,15$; $p < 0,05$) и более высокий удельный вес лиц с КИМ ОСА $> 0,9$ мм (76,1% ($n=35$) против 54,2% ($n=13$) ($\chi^2=6,41$; $p < 0,05$)) в сравнении с данными пациентов без дисфункции щитовидной железы свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения причинно-следственных связей и разработки профилактических алгоритмов сердечно-сосудистых катастроф у данной категории лиц.

Ранняя инвалидизация и высокая смертность пациентов трудоспособного возраста по причине БСК, масштабы финансовых затрат на этапах амбулаторного и стационарного лечения, потребность рационального использования средств бюджета стран на реабилитацию, в том числе льготное обеспечение данной категории лиц, проведение дорогостоящих интервенционных и хирургических лечебно-диагностических процедур, наглядно демонстрируют необходимость поиска новых научно обоснованных основ стратификации групп кардиоваскулярного риска и более эффективных профилактических, в том числе антиатерогенных, подходов у коморбидных пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом в сравнении с лицами без дисфункции щитовидной железы наблюдается прогностически неблагоприятное ремоделирование общих сонных артерий и выше доля лиц с атеросклеротическим (стензирование менее 50%) многососудистым поражением прецеребрального бассейна, одним признаком или сочетанием нескольких признаков нестабильности АСБ, а заболевание протекает на фоне атерогенного IIa типа вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью проатерогенных липопротеидов высокой плотности. Причинно-следственные связи, критерии стратификации групп сердечно-сосудистого риска, выбор диагностических алгоритмов с целью визуализации начальных стадий атеросклероза, своевременная антиатерогенная тактика у коморбидных пациентов с патологией щитовидной железы требуют дальнейшего изучения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pobivanceva N. 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)
2. 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>.
3. *National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease*. M., 2013:70. (in Russian)
4. Saric M.S., Jurasic M.J., Budincevic H. The role of thyroid hormones in carotid arterial wall remodeling in women. *Rom J Intern Med*. 2022;60(1):24–33. doi: 10.2478/rjim-2021-0028.
5. Thom T., Haase N., Rosamond W. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006;113:e85–151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.
6. Leonova E. *Pathological physiology of cerebral circulation. Educational method. Benefit*. 2nd ed. revised and additional. Minsk, 2007:43. (in Russian)
7. Kopylov F., Bykova A., Shchekochikhin D. Asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries: current approaches to diagnosis and treatment. *Therapeutic archive*. 2017;89(4):95–100. doi: 10.17116/terarkh201789495-100. (in Russian)
8. Petrova E., Shishko O., Statkevich T. 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)
9. Blankova Z., Ageev F., Seredenina E. Hypothyroidism and cardiovascular diseases. *RMJ*. 2014;22(13):980–986. (in Russian)
10. Petrova E., Shishko O., Statkevich T. Dyslipidemia and severity of atherosclerotic coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome and subclinical hypothyroidism. *Avicenna Bulletin*. 2022;24(3):306–316. doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-306-316. (in Russian)
11. Peixoto de Miranda E.J., Bittencourt M.S., Goulart A.C. Lack of Association Between Subclinical Hypothyroidism and Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in a Cross-Sectional Analysis of the ELISA-Brasil. *Am J Hypertens*. 2017;30(1):81–87. doi: 10.1093/ajh/hpw117.
12. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo*. 2020;34(6):3127–3136. doi: 10.21873/invivo.12147.
13. Oh H.S., Kwon H., Ahn J. Association Between Thyroid Dysfunction and Lipid Profiles Differs According to Age and Sex: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Thyroid*. 2018;28(7):849–856. doi: 10.1089/thy.2017.0656.
14. Martin S.S., Daya N., Lutsey P.L. Thyroid Function, Cardiovascular Risk Factors, and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3306–3315. doi: 10.1210/jc.2017-00986.
15. Kim H., Kim T.H., Kim H.I. Subclinical thyroid dysfunction and risk of carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0182090. doi: 10.1371/journal.pone.0182090.
16. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A. Effect of Thyroxine Treatment on Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) Reduction in Patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH): a Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(7):643–659. doi: 10.5551/jat.39917.
17. Petrova E., Pleshko A., Volodko Y. Features of atherosclerotic coronary lesions in patients with ischemic heart disease and different functional status of the thyroid gland. *BSMU. At the forefront of medical science and practice*. 2021;11:150–156. (in Russian)
18. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. 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.
19. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
20. Vekic J., Zeljkovic A., Cicero A.F.G. Atherosclerosis Development and Progression: The Role of Atherogenic Small, Dense LDL. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):299. doi: 10.3390/medicina58020299.
21. Ward N.C., Nolde J.M., Chan J. Lipoprotein (a) and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(12):44. doi: 10.1007/s11906-021-01161-6.
22. Ugovšek S., Šebeščen M. Lipoprotein(a)-The Crossroads of Atherosclerosis. *Atherothromb Inflamm Biomolec*. 2021;12(1):26. doi: 10.3390/biom12010026.
23. Kim H., Kim T.H., Kim H.I. Subclinical thyroid dysfunction and risk of carotid atherosclerosis. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0182090. doi: 10.1371/journal.pone.0182090.
24. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290–296.
25. Chapman M.J., Ginsberg Henry N., Pierre A. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345–1361. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112.
26. Michos E.D., Sibley C.T., Baer J.T. Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events: reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) trial with previous surrogate endpoint trials. *J Am Col Cardiol*. 2012;59(23):2058–2064.
27. Wang Y., Guo P., Liu L. Mendelian Randomization Highlights the Causal Role of Normal Thyroid Function on Blood Lipid Profiles. *Endocrinology*. 2021;162(5):bqab037. doi: 10.1210/endo/bqab037.
28. Kus A., Marouli E., Del Greco M.F. Variation in Normal Range Thyroid Function Affects Serum Cholesterol Levels, Blood Pressure, and Type 2 Diabetes Risk: A Mendelian Randomization Study. *Thyroid*. 2021;31(5):721–731. doi: 10.1089/thy.2020.0393.
29. Marouli E., Kus A., Del Greco M.F. Thyroid Function Affects the Risk of Stroke via Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2634–2641. doi: 10.1210/clinem/dgaa239.
30. Chaker L., Korevaar T.J., Medici M. Thyroid function characteristics and determinants: The Rotterdam study. *Thyroid*. 2016;26(9):1195–1204.
31. Moskalenko Yu., Kravchenko T. Physiological and pathophysiological mechanisms of intracranial hemo- and liquorodynamics. *J Fundamental Med Biol*. 2017;4:3–11. (in Russian)