



Петрова Е.Б.^{1,2} ✉, Шишко О.Н.^{1,3}, Статкевич Т.В.¹, Бельская М.И.², Плешко А.А.^{1,2},
Мычкова А.В.^{2,4}, 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 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

Вторичная гиперлипидемия и атеросклероз у пациентов с патологией щитовидной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 06.09.2022

Принята: 05.12.2022

Контакты: katrin.sk-81@tut.by

Резюме

Несмотря на достижения отечественного и зарубежного здравоохранения, патология сердечно-сосудистой системы (ССС), ассоциированная с атеросклерозом, вносит существенный вклад в статистику общей смертности в Европе и Республике Беларусь. Жизнеугрожающие осложнения со стороны СССР, трактуемые как кардиоваскулярные риски, и их предупреждение находятся в фокусе приоритетных направлений мирового здравоохранения. Каждый второй представитель развитых стран в возрасте 40 лет и старше погибает от последствий атеросклероза. Ранняя инвалидизация и высокая смертность пациентов трудоспособного возраста, 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 кардиохирургических лечебно-диагностических процедур наглядно демонстрируют необходимость поиска новых научно обоснованных основ стратификации групп кардиоваскулярного риска и профилактических подходов.

Неослабевающий научный и практический интерес представляет изучение вклада коморбидных состояний в механизмы развития вторичной гиперлипидемии и атерогенеза. На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, поражение щитовидной железы занимает второе место в перечне эндокринных заболеваний после нарушения обмена углеводов. Гиперлипидемия у пациентов с нарушением функции щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз) является сложной мультидисциплинарной проблемой, требующей углубленного изучения. В настоящем обзоре представлено современное видение проблемы, отражены основные вопросы метаболизма тиреоидных гормонов, их роль в развитии дислипидемии и структурно-функционального поражения миокарда, новые взгляды на профилактику кардиоваскулярных рисков у пациентов с дисфункцией щитовидной железы.

Ключевые слова: гиперлипидемия, щитовидная железа, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз, гипертиреоз

Petrova E.^{1,2} ✉, Shishko O.^{1,3}, Statkevich T.¹, Belskaya M.², Pleshko A.^{1,2}, Mychkova H.^{1,4}, 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

⁴ 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Belarus

Secondary Hyperlipidemia and Atherosclerosis in Patients with Thyroid Pathology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Petrova E. – article concept and design, material collection, processing, text writing; Shishko O. – material collection, literature review; Statkevich T. – material collection and processing; Belskaya M. – material collection and processing; Pleshko A. – material collection and processing, preprinting; Mychkova H. – material collection and processing of material; Mitkovskaya N. – article concept, analysis of the data obtained, editing.

Submitted: 06.09.2022

Accepted: 05.12.2022

Contacts: katrin.sk-81@tut.by

Abstract

Despite the achievements of national and foreign health care, atherosclerosis-related cardiovascular diseases (CVD) contribute significantly to the total mortality in Europe and the Republic of Belarus. Life-threatening complications of CVD, interpreted as cardiovascular risks, and their prevention are in the focus of the global health care priorities. Every second inhabitant of developed countries aged 40 years and older dies due to atherosclerosis outcomes. Early disability and high mortality of patients of working age, extent of financial costs at outpatient and inpatient stages of treatment, needs for rational use of national budgets funds for rehabilitation, including preferential provision for this category of people, expensive interventional and cardiac surgery treatment and diagnostic procedures, clearly demonstrate the necessity of searching for a new evidence-based stratification of cardiovascular risk groups and preventive approaches.

The contribution of comorbid conditions in the mechanisms of secondary hyperlipidemia and atherogenesis development is of ongoing scientific and clinical interest. According to the World Health Organization, thyroid gland involvement occupies the second place in the list of endocrine diseases after carbohydrate metabolism disorders. Dyslipidemia in patients with thyroid dysfunction (hypo- or hyperthyroidism) is a complex multidisciplinary problem that requires extensive study. This review presents the current view of the problem, reflects the main issues of thyroid hormones metabolism, in development of dyslipidemia and structural and functional myocardial involvement, and current views on prevention of cardiovascular risks in patients with thyroid dysfunction.

Keywords: hyperlipidemia, thyroid, atherosclerosis, coronary heart disease, hypothyroidism, hyperthyroidism

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения отечественного и зарубежного здравоохранения, патология сердечно-сосудистой системы (ССС), ассоциированная с атеросклерозом, вносит существенный вклад в статистику общей смертности в Европе и Республике Беларусь. Жизнеугрожающие осложнения со стороны СССР, трактуемые как кардиоваскулярные риски, и их предупреждение находятся в фокусе приоритетных направлений системы охраны здоровья населения [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире на ишемическую болезнь сердца (ИБС) приходится более 15% всех смертей. В послевоенные годы XX в. от осложнений, вызванных атеросклерозом, только в США и Европе погибло более 300 млн человек, что превысило общее число жертв всех войн этого столетия. За последние 10–20 лет отмечен рост числа летальных исходов от этой патологии, что на настоящий момент составляет около 9 млн в год [1, 2]. По мнению мирового медицинского сообщества, именно кардиоваскулярные осложнения определяют продолжительность и качество жизни пациентов терапевтического профиля. Каждый второй представитель развитых стран в возрасте 40 лет и старше погибает от последствий атеросклероза. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. от сердечно-сосудистых заболеваний будет умирать около 23,6 млн человек в год [2].

В каждой стране исторически закладывается и развивается свой способ привлечения экономических ресурсов для оказания медицинской помощи, сохранения и укрепления здоровья нации. Количество и качество выделяемых обществом средств, эффективность их использования в сфере здравоохранения определяются непростой системой нравственно-этических, политических, экономических и иных взаимоотношений, исторически сложившихся в конкретной стране [3]. К одной из областей современного здравоохранения, имеющей высокую мировую медико-социальную значимость, несомненно, можно отнести болезни системы кровообращения. Трудно переоценить вклад сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мировой экономический ущерб. Согласно данным 15-летнего регистра World Health Organization Mortality Database (1999–2013 гг.), стандартизованный коэффициент смертности от острых форм ИБС в США среди лиц в возрасте 30–49 лет составил 12 человек на 100 000 населения, старше 50 лет – около 240 на 100 000 населения [4]. По данным Федеральной службы государственной статистики и годовых форм Федерального статистического наблюдения Российской Федерации, потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ) в экономически активном возрасте из-за преждевременной смерти по причине ССЗ с учетом коэффициента занятости населения составили более 4 млн лет только за 2016 г., из них за счет мужчин – более 3 млн ППЖ. Почти 50% ППЖ мужчин были обусловлены ИБС. Экономический ущерб от ССЗ в России составляет около 3 трлн в год [5]. Уровень первичного выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста по причине болезней системы кровообращения 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, а II и III групп – более 40 на 10 000 трудоспособного населения [6]. Ранняя инвалидизация и высокая смертность пациентов трудоспособного возраста, масштабы финансовых затрат на этапах амбулаторного и стационарного лечения, потребность рационального использования средств бюджета страны на реабилитацию, в том числе льготное обеспечение данной категории лиц, проведе-



ние дорогостоящих интервенционных и кардиохирургических лечебно-диагностических процедур наглядно демонстрируют необходимость поиска новых научно обоснованных основ стратификации групп кардиоваскулярного риска и профилактических подходов.

На сегодняшний день единой теории возникновения гиперлипидемии и механизмов, потенцирующих атеросклероз, не существует. Согласно определению ВОЗ, атеросклероз – «это вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающих накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии)» и является отражением неизбежного процесса генерализованного биологического старения [7, 8]. Данная трактовка свидетельствует лишь о поздних, видимых признаках атерогенеза, но абсолютно не дает представления о наиболее ранних процессах в тканях и крови, приводящих к изменению морфологии сосудистой стенки, и триггерах, их определяющих. В практической деятельности врачи различных специальностей все чаще сталкиваются с омоложением атеросклероза, мультифокальным поражением артериального русла, нередко с сочетанием у одного пациента нескольких заболеваний и синдромов, включающих в качестве одной из составляющих сердечно-сосудистую патологию. Пациент с коморбидностью требует индивидуального подхода, учета всех особенностей сочетанной патологии при выборе лечебно-диагностической и профилактической тактики тяжелых кардиоваскулярных осложнений [9].

Изучению предикторов раннего развития, особенностей течения и клинических исходов атеросклероза у пациентов различных возрастных и этнических групп посвящено большое количество отечественных и зарубежных изысканий [7–15]. Неослабевающий практический интерес представляет изучение первичного вклада коморбидных состояний в механизм атерогенеза, научное обоснование соответствующих лечебно-диагностических и превентивных мероприятий.

■ РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Нарушение липидного обмена является одним из важнейших факторов риска развития наиболее распространенной во всем мире хронической неинфекционной патологии [2, 7, 8, 10, 16]. Повышенное содержание общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови увеличивает риск ИБС у представителей обоих полов, а рост данного показателя в крови пациента на 1% повышает вероятность развития кардиоваскулярной патологии на 2–3%. Снижение показателя ОХ в крови на каждые 10% уменьшает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 15% [11, 15, 17].

В ряде многочисленных отечественных и зарубежных экспериментальных и проспективных исследований убедительно доказана независимая роль повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в развитии кардиоваскулярных осложнений вне зависимости от пола, возраста и географических характеристик [16, 18, 19]. Эту гипотезу подтверждает эффективность адекватно подобранной гиполипидемической терапии в профилактике сердечно-сосудистых катастроф: понижение уровня ХС-ЛПНП даже на 1 ммоль/л способствует уменьшению риска возникновения острых кардиоваскулярных событий около 20% [16, 18]. Вместе с тем актуальность проблемы усугубляется широкой распространенностью

гиперлипидемии и ее атерогенных типов в популяции [7, 8, 12, 16, 18, 20]. По данным эпидемиологических исследований, среди взрослых лиц ее выявляемость составляет более 50%, среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией – до 95%.

Необходимо отметить, что помимо ХС-ЛПНП существуют и другие характеристики липидного спектра, роль которых в патогенезе атеросклероза также доказана, среди них гипертриглицеридемия, гиперлипидемия на фоне снижения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) даже при нормальном уровне ОХ [8, 15, 16, 19]. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, баланс проатерогенных и антиатерогенных липопротеинов корректно контролировать с учетом соотношения аполипопротеинов низкой и высокой плотности (АпоВ/АпоА1). Измерение концентраций АпоВ и АпоА1 – ключевых белков ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП – точное и более однозначное определение баланса проатерогенных и антиатерогенных фракций холестерина, которое позволяет спрогнозировать риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет. Соотношение АпоВ/АпоА1 указывает на риск ССЗ независимо от уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП, даже в том случае когда он в норме или понижен, и является лучшим предиктором осложнений, чем отношение ХС-ЛПНП/ЛПВП [16].

Атерогенная липопротеиновая частица ЛП(а) имеет структурное сходство с ЛПНП. Первичная структура активных участков ЛП(а) имеет 98% гомологии с молекулой плазминогена, что обеспечивает участие ЛП(а) в процессах атеротромбоза. Концентрация ЛП(а) в крови человека имеет прямую связь с тяжестью атеросклероза в коронарных, каротидных и периферических артериях. ЛП(а) рассматривается в качестве независимого биохимического маркера развития атеросклероза. С учетом данных об атерогенном потенциале ЛП(а) добавилась позиция, рекомендуемая его измерение хотя бы 1 раз в жизни для любого взрослого человека, а его значения, превышающие 430 ммоль/л, эквивалентны по риску наличия гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [16, 21, 22]. В клинической практике отмечаются как отдельные нарушения липидного обмена, так и их комбинации.

В середине прошлого века были выделены первичная и вторичная формы липидемии, которые требуют дифференцированного подхода к выбору лечебно-диагностической стратегии. В настоящее время ВОЗ принята классификация фенотипов гиперлипидемий, предложенная D. Fredrickson (1965), в которой представлены возможные варианты нарушений липидного обмена и природа их происхождения (см. таблицу). Согласно теории D. Fredrickson, несмотря на этиологические различия по фенотипу, оба вида гиперлипидемии имеют схожую лабораторную картину и вклад в атерогенез [16]. В настоящее время точных эпидемиологических данных по распространенности фенотипов гиперлипидемии в различных странах, в том числе в Республике Беларусь, к сожалению, нет. Вместе с тем существующая классификация недостаточно состоятельна в отражении сердечно-сосудистых рисков у лиц со снижением уровня ХС-ЛПВП.

Ведущая роль в обновленных рекомендациях отводится не только способам профилактики сердечно-сосудистых осложнений, но и стратегическим подходам, направленным на предупреждение манифестации клинических признаков атеросклероза любой локализации, включая несостоятельность коронарного и мозгового кровообращения, поражение периферических артерий и атеротромбоз [8, 16]. В фокусе приоритетных направлений отечественного и зарубежного здравоохранения

**Классификация гиперлипопротеинемий (ВОЗ), предложенная D. Fredrickson (1965) [16]
D. Fredrickson's hyperlipoproteinemia classification (WHO) (1965) [16]**

Фп	Синоним	Повышение липопротеинов в плазме	Повышение уровня липидов	Атерогенность	Частота в структуре дислипидемий (%)
I	Гиперхиломикронемия	ХМ	ТГ и ХС	+	< 1
IIa	Гиперхолестеринемия	ХС-ЛПНП	ХС	+++	10
IIb	Комбинированная гиперлипидемия	ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП	ХС и ТГ		40
III	Наследственная дисбеталипопротеинемия	ХС-ЛППП	ТГ и ХС	+++	< 1
IV	Наследственная гипертриглицеридемия	ХС-ЛПОНП	ТГ	+	45
V	Смешанная	ХМ, ХС-ЛПОНП	ТГ и ХС	+	5

Примечание: ХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХМ – хиломикроны; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

остается скрининг в общей популяции асимптомных пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий, что позволит своевременно выполнить их адекватную коррекцию и улучшить прогноз. Неотъемлемой частью практической медицины стала модель расчета суммарного кардиоваскулярного риска, направленная на предотвращение возникновения сердечно-сосудистых осложнений при различных комбинациях традиционных факторов риска и наличия сопутствующей патологии. Согласно традиционной Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) и обновленным в 2021 г. шкалам SCORE2 и SCORE2-OP рекомендована оценка 10-летнего риска смерти и смертельных случаев ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет и старше 70 лет соответственно с поправкой на конкурирующие риски, которые не лечились или были стабильными в течение последних лет. А к пациентам высокого риска можно отнести любого индивида с 5% риском (SCORE) или более чем 7,5% риском (SCORE2) смерти вследствие ИБС или сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайших 10 лет [8, 16], с оговоркой о недопустимости применения обозначенных таблиц у лиц с документально подтвержденным ССЗ или другими состояниями высокого риска, такими как сахарный диабет, семейная гиперхолестеринемия, или иными генетическими либо редкими нарушениями липидов или артериального давления, хроническим заболеванием почек, а также у беременных женщин.

Выбор современной гиполипидемической тактики основывается на оценке общего сердечно-сосудистого риска и достижении соответствующих целевых значений ХС-ЛПНП. В случае верифицированного стенозирующего атеросклеротического поражения, клиники или ССЗ тактика коррекции липидного спектра ужесточается [8, 15, 16]. Сомнительной с точки зрения этических норм выглядит тактика невмешательства у пациентов с низкой вероятностью развития кардиоваскулярных событий 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.

Особый акцент в европейских рекомендациях сделан в пользу стратегии коррекции нарушений липидного обмена в отдельных группах пациентов [16]. К их числу

относятся дети и взрослые с гомо- и гетерозиготной (семейной) гиперлипидемией, лица с метаболическим синдромом и его отдельными компонентами, аутоиммунными заболеваниями, патологией почек, заболеваниями периферических артерий, СН, лица пожилого и старческого возраста, пациенты с нарушением мозгового кровообращения, перенесшие трансплантацию, и ВИЧ-инфицированные. Вместе с тем среди вышеуказанных категорий отсутствует ряд соматических заболеваний, которые явно ассоциированы со вторичной гиперлипидемией.

■ ВТОРИЧНАЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Большое количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено исследованию нарушения обмена липидов и степени выраженности коронарного атеросклероза при различных функциональных состояниях щитовидной железы. В настоящее время, по данным ВОЗ, поражение щитовидной железы занимает второе место в перечне эндокринных заболеваний после нарушения обмена углеводов. Более 600 млн человек на планете имеют эндемический зоб или страдают другими тиреоидными заболеваниями; более 1,5 млрд сталкиваются с риском развития йододефицитных состояний. Наблюдается рост числа заболеваний щитовидной железы более чем на 5% в год. Согласно данным популяционных исследований, распространенность гипотиреоза составляет от 3 (Европа) до 4,5% (США), а субклиническая его форма является у 7,5–8,5% женщин и 2,8–4,4% мужчин во всем мире [23–28].

В большинстве случаев врачи различных специальностей (кардиологи, неврологи, участковые терапевты, врачи общей практики) сталкиваются и анализируют уже клинические кардиальные и церебральные исходы и осложнения у пациентов с патологией щитовидной железы, часто рассматривая эндокринную патологию в качестве сопутствующего, но не потенцирующего атерогенез состояния. В отношении стратификации групп кардиоваскулярного и церебрального риска, необходимости выбора сроков начала и способов антиатерогенной терапии у пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы мнения ученых весьма противоречивы [14, 29–39]. Кроме того, в случае подозрения на вторичную гиперлипидемию необходимо учитывать и другие обстоятельства, обусловленные коморбидностью патологии. Во-первых, стабилизация клинического статуса основного заболевания может снизить или никак не отразиться на выраженности вторичной гиперлипидемии. Во-вторых, необходимо учитывать вклад агрессивности течения и продолжительности основного заболевания в патогенез дислипидемии и атерогенез, суммировать все коморбидные риски в прогностическую значимость для пациента и выбрать соответствующую гиполипидемическую стратегию.

Таким образом, для повышения качества оказания помощи и разработки алгоритмов ведения пациентов со вторичной гиперлипидемией (к их числу можно отнести и лиц с нарушением гормонального статуса щитовидной железы) интерес представляет изучение вклада коморбидных состояний в механизм атерогенеза, научное обоснование соответствующих лечебно-диагностических и превентивных мероприятий.

■ ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Впервые влияние щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему описано в 1878 г., когда Уильям Гринфилд доложил результаты аутопсии женщины с тяжелым гипотиреозом и микседемой и описал ферментный анализ для определения тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы. А в 1967 г. бельгийские исследователи доложили результаты аутопсии 75 пациентов (25 с гипотиреозом и 50 без гипотиреоза) с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Они установили, что у пациентов с гипотиреозом (95%) коронарная болезнь сердца встречалась чаще по сравнению с пациентами без гипотиреоза (60%), а также что гипертрофия и дилатация левого желудочка больше характерны для пациентов со снижением функции щитовидной железы [44]. В 1977 г. Tunbridge и соавт. провели первое поперечное когортное исследование в Великобритании и пришли к выводу, что закономерность между субклиническим атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями отсутствует, хотя слабая связь была зарегистрирована у женщин с небольшими изменениями на электрокардиограмме [45].

■ МЕТАБОЛИЗМ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа производит 3 гормона: тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3) и кальцитонин. За сутки в организме человека со средней массой тела образуется 90 мкг Т4 и 32 мкг Т3. Необходимо отметить, в щитовидной железе синтезируется весь объем Т4 (т. е. 100%) и только 20% Т3 (оставшиеся 80% образуются в периферических тканях путем дейодирования Т4). В случае болезней щитовидной железы и в других ситуациях пропорции образования Т3 на периферии могут меняться. Например, в случае голодания и тяжелых хронических заболеваний на периферии появляется меньше активного Т3, а у пациентов с гипотиреозом – больше.

Биологическое воздействие гормонов щитовидной железы определяется их связыванием с ядерными рецепторами клеток органов-мишеней. Связывание Т3 в 10–15 раз сильнее, что также определяет значительно больший эффект его действия. Однако Т3 значительно быстрее метаболизируется: период его полувыведения составляет 0,75 дня (Т4 – 7 дней).

В обменных процессах участвуют только не связанные с белками Т4 и Т3 (свободный Т4, свободный Т3), а с белками связываются 99,98% Т4 и 99,70% Т3. Значит, для того чтобы судить об эффекте этих гормонов в организме, нужно руководствоваться колебаниями ничтожных концентраций свободных гормонов, что представляет определенную сложность лабораторной диагностики и последующей интерпретации клинических эффектов [39, 46–48].

■ НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Биосинтез гормонов щитовидной железы – сложный многогранный процесс, невозможный без экзогенного поступления йода и контролируемый по принципу обратной связи различными ферментными системами организма. Поступивший из желудочно-кишечного тракта в кровь, неорганический анион йода с помощью натрий-йодного симпортера захватывается тироцитами, где под воздействием тиреоидной пероксидазы происходит окислительно-восстановительная

реакция синтеза молекулы монойодтирозина, а в случае присоединения второго атома йода – дийодтирозина. При конденсации молекул моно- и дийодтирозина образуется трийодтиронин (Т3), 2 молекул дийодтирозина – тироксин (Т4). Йодтирозины и тиронины аккумулируются в клетках щитовидной железы в составе тиреоглобулина (ТГ), который и служит основой для синтеза вышеперечисленных гормонов. С одной стороны, слаженная работа гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы контролируется синтезом клетками гипоталамуса в воротную систему гипофиза тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ), потенцирующего выработку в клетках гипофиза ТТГ, стимулирующего поглощение тироцитами йода из крови, повышающего активность тиреоидной пероксидазы и усиливающего синтез ТГ. С другой стороны, секреция ТТГ по принципу отрицательной обратной связи контролируется уровнем Т3 и Т4 в крови. Кроме того, повышенный уровень тиреотропных гормонов снижает реакцию ТТГ на ТРГ [47–50]. Особое место в регуляции функции щитовидной железы занимают нейротрансмиттеры, среди которых первостепенное значение придают катехоламинам, серотонину, ацетилхолину, гистамину и оксиду азота. Механизмы нейромедиаторной регуляции тиреоидной функции изучены недостаточно.

Различные отделы вегетативной нервной системы (ВНС) регулируют функцию щитовидной железы с участием разных механизмов. Симпатический отдел ВНС модулирует активность ЩЖ при активации α -адренорецепторов и D2-рецепторов, а также тормозя кровоснабжение органа. Парасимпатический отдел ВНС несколько угнетает функциональную активность щитовидной железы за счет возбуждения мускариновых М-рецепторов. Серотонинергический отдел ВНС стимулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов путем активации 5-HT₂-рецепторов; при гипотиреозе участие этого отдела ВНС выражается в увеличении плотности 5-HT_{1A}-ауторецепторов [50].

■ РОЛЬ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАЗВИТИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Гормоны щитовидной железы оказывают существенное влияние на липидный обмен, контролируя синтез, но в большей степени – процессы катаболизма. Тиреоидные гормоны стимулируют утилизацию жиров, потенцируют мобилизацию триглицеридов из жировой ткани, активируют печеночную липазу и эфир-холестерин-превращающий белок, который опосредует метаболизм эфиров холестерина между липопротеинами и является одним из ключевых в образовании ХС-ЛПВП, обеспечивая обратный транспорт холестерина. Повышение концентрации эфир-холестерин-превращающего белка в плазме крови обнаружено при тиреотоксикозе, снижение – при гипотиреозе [41]. Тиреоидные гормоны ингибируют образование ХС-ЛПНП, тем самым проявляя антиатерогенный эффект. В некоторых исследованиях продемонстрировано опосредованное влияние гормонов щитовидной железы на синтез холестерина посредством активации ключевого фермента биосинтеза холестерина – ГМГ-КоА-редуктазы [51]. В других – связь патологического развития связанной с гипотиреозом гиперлипидемии со снижением уровня ТГ и повышением уровня ТТГ в сыворотке крови [33]. Множественные, недавно идентифицированные модуляторные биомаркеры, такие как пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), ангиопоэтиноподобный белок (ANGPTL) и факторы роста фибробластов (FGF), могут играть роль в моделировании риска гиперлипидемии, вызванной гипотиреозом [33]. От состояния рецепторного



аппарата к тиреоидным гормонам значительно зависит состояние липидного профиля крови и масса тела пациента. Предположительно, именно рецепторы тиреоидного гормона α определяют эффекты на состояние липидного спектра и жировой ткани [51].

■ ГИПОТИРЕОЗ В РАЗВИТИИ ДИСЛИПИДЕМИИ

Гипотиреоз – заболевание, сопровождающееся снижением функции щитовидной железы, диагностируемое при лабораторном повышении тиреотропного гормона и нормальных значениях левотироксина и трийодтиронина (субклинический гипотиреоз) или сниженных значениях (манифестный гипотиреоз). Некомпенсированный гипотиреоз характеризуется ухудшением качества жизни и серьезными кардиометаболическими нарушениями. Вместе с тем риск развития ССЗ может повышаться и при его субклинической форме [14, 28–39, 52].

При гипотиреозе могут быть повышены значения гомоцистеина, креатинкиназы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы. Анализ изоферментов позволил установить, что повышение креатинкиназы и лактатдегидрогеназы имеет отношение к скелетным мышцам, а не к сердечной. Серийная биопсия сердец у пациентов с гипотиреозом и сердечной недостаточностью показала, что уровни матричной РНК из генов, регулируемых тиреоидными гормонами и определяющих силу сокращения миокарда, нормализуются после лечения левотироксином. Гипотиреоз сопровождается снижением синтеза и распада липидов. Уменьшение скорости деградации липидов может отражать сокращение числа рецепторов к ХС-ЛПНП. Уровень свободных жирных кислот в плазме снижен, а мобилизация свободных жирных кислот в ответ на голодание, катехоламины и гормон роста нарушена. Изменение липолиза белой жировой ткани у пациентов с гипотиреозом исходно и в ответ на катехоламины отражает нарушение мобилизации свободных жирных кислот и, по данным ряда авторов, может нормализоваться при заместительной терапии препаратами левотироксина [25, 28, 30, 31, 33]. Повышение ХС-ЛПНП в сыворотке в большинстве исследований связано с манифестным, в ряде – с субклиническим гипотиреозом, в то время как значения ХС-ЛПВП и ТГ дискуссионны.

■ ГИПЕРТИРЕОЗ И АТЕРОТРОМБОЗ

По данным литературы, нарушение коагуляции и фибринолиза при гиперфункции щитовидной железы является следствием прямого воздействия тиреоидных гормонов на синтез различных гемостатических характеристик. Кроме того, щитовидная железа посредством аутоиммунного механизма может влиять на вторичный гемостаз. Ряд исследований продемонстрировал участие Т3 в метаболизме, пролиферации и дифференцировке клеток посредством воздействия на ядерные рецепторы к тиреоидным гормонам. При исследовании влияния трийодтиронина на регуляторные процессы в культуре клеток гепатомы (HepG2) выявлен его стимулирующий эффект на синтез белков плазмы крови (протромбин, ангиотензиноген, фибриноген) и ингибирующий – на синтез плазминогена. В литературе неоднократно отмечена повышенная смертность от кардиocereбральных заболеваний на фоне тиреотоксикоза. Однако механизмы, способствующие высокой смертности от кардио- и цереброваскулярной патологии при гиперфункции щитовидной железы, остаются до конца неизученными. Одной из причин данного феномена рассматривают нарушение

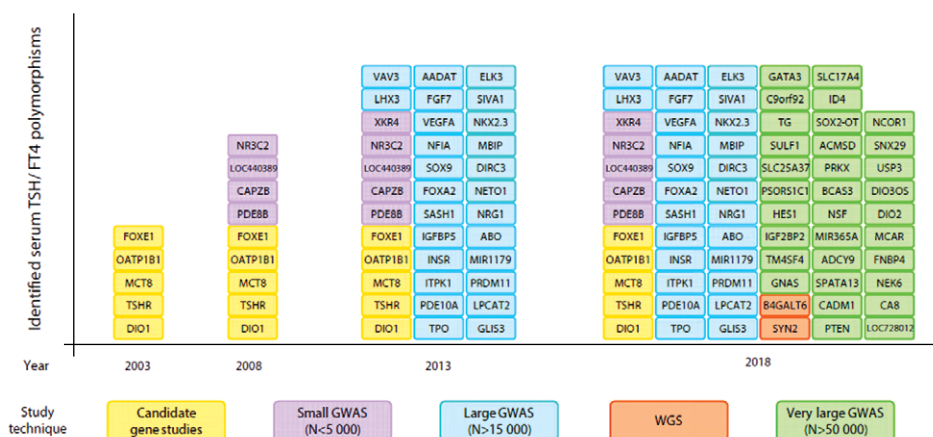
ния в системе гемостаза. Кроме этого, гиперфункция щитовидной железы способна вызывать повышение артериального давления. У пациентов имеется тенденция к развитию высокого пульсового давления с нормальным диастолическим и повышенным систолическим. Высокое пульсовое давление может выступать независимым предиктором феномена раннего сосудистого старения [53, 54].

■ ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Согласно материалам клинических рекомендаций Европейской тиреологической ассоциации по лечению субклинического гипотиреоза (2013 г.), Американской тиреологической ассоциации по лечению гипотиреоза (2014 г.), Американской тиреологической ассоциации по диагностике и ведению пациентов с гипертиреозом и другими формами тиреотоксикоза (2016 г.), лабораторное исследование уровней ТТГ и тиреоидных гормонов на сегодняшний день является основополагающим в диагностике нарушения функции щитовидной железы [39, 46, 55, 56]. Для первичного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ более 4,0 мМЕ/л и снижение Т4св, для центрального – снижение уровней ТТГ и Т4св. При периферическом гипотиреозе повышаются уровни ТТГ и Т4св в крови в сочетании с клиническими признаками гипотиреоза. Диагностика субклинического гипертиреоза базируется на сниженной концентрации ТТГ в сыворотке крови (ТТГ менее 0,4 мМЕ/л) при нормальных концентрациях свободных фракций гормонов щитовидной железы. Гипертиреоз характеризуется гиперметаболизмом и повышенными уровнями свободных тиреоидных гормонов в сыворотке.

■ ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА ПОЛНОГЕНОМНЫХ АССОЦИАЦИЙ

В настоящее время известно более 120 локусов генов (см. рисунок) ТТГ и/или Т4, ассоциированных с функцией щитовидной железы. Данные получены при проведении полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies),



Гены, ответственные за синтез и функцию ТТГ и Т4, и годы их открытия
Genes responsible for TSH and T4 synthesis and function and the years of their discovery



проведенных в рамках консорциума ThyroidOmics [57]. Сочетание различных полиморфизмов приводит к различным колебаниям ТТГ и тироидных гормонов даже в пределах нормальных значений, а степень воздействия на ткани-мишени может существенно различаться.

Учитывая высокую распространенность как дислипидемии, так и гипотиреоза, закономерны вопросы: что возникает ранее, взаимосвязаны ли между собой эти 2 заболевания? Отчасти ответы на эти вопросы можно найти в относительно новых эпидемиологических исследованиях на основании принципов менделевской рандомизации. Wang Y. и соавт. по результатам двунаправленной менделевской рандомизации, основанной на двойной выборке, продемонстрировали, что более высокие показатели ТТГ в пределах нормальных значений ассоциированы с повышением общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а повышение Т4св (в пределах референсных интервалов) ассоциировано со снижением ОХС и ХС-ЛПНП. Показано, что ни ТТГ, ни Т4св не оказывают влияния на значения ХС-ЛПВП и триглицеридов. Также авторы не выявили влияния липидного профиля на уровни ТТГ и Т4св в пределах нормальных значений [58]. Подобные результаты были получены и A. Kuś и соавт., которые продемонстрировали наличие ассоциативной связи между повышением ТТГ и ОХС, а также связи повышенного ТТГ с ХС-ЛПНП, пульсовым давлением и СД 2-го типа [59]. В исследовании E. Marouli вторичный анализ данных выявил причинно-следственную связь между тиреоидитом Хашимото и увеличенным на 7% риском ИБС, опосредованным повышенным индексом массы тела (ИМТ) [57, 60].

Данные обсервационных исследований показывают, что колебания тироидных гормонов и ТТГ даже в пределах нормальных значений могут быть ассоциированы с нежелательными клиническими исходами, такими как острая и хроническая ИБС, нарушения мозгового кровообращения, нарушения ритма, деменция, депрессия и др. [57]. Таким образом, важным является определение тех механизмов, которые predispose к этим заболеваниям.

При нормальной функции щитовидной железы межиндивидуальная вариабельность значений ТТГ и тироидных гормонов колеблется в широком диапазоне, в то время как внутрииндивидуальная значимо меньше. Межиндивидуальную вариабельность можно объяснить рядом таких факторов, как ИМТ, экзогенное поступление йода [61]. Тем не менее исследование среди моно- и дизиготных близнецов продемонстрировало, что генетические факторы являются основными детерминантами функции щитовидной железы, отвечающими за 45–65% межиндивидуальной вариабельности значений ТТГ и Т4 [62]. Определено, что в целом влияние генетических факторов на индивидуальные значения ТТГ и тироидных гормонов определяется множеством обычных вариантов (полиморфизмов) с небольшой величиной эффекта [63].

■ СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОФИЛАКТИКУ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В отношении стратификации групп кардиоваскулярного и церебрального риска, необходимости выбора сроков начала и способов антиатерогенной терапии у пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы мнения ученых весьма противоречивы. Много споров вызывает вопрос влияния заместительной

гормональной терапии на выраженность вторичной липидемии, возможность снижения посредством левотироксина кардиоваскулярных рисков и целесообразность гиполипидемической терапии у данной категории лиц [14, 29, 30–39, 52, 64].

Ряд вышеобозначенных метаанализов и весоных многоцентровых исследований указывает на наличие у пациентов с гипотиреозом (клиническим и/или субклиническим) признанного медицинским сообществом независимого предиктора сердечно-сосудистых катастроф – повышения уровня ХС-ЛПНП. В международных рекомендациях указана необходимость коррекции уровня ХС-ЛПНП с помощью гиполипидемических препаратов у пациентов с коморбидной патологией и высоким риском ССЗ [8]. Сомнительной выглядит выжидательная тактика в отношении гиполипидемической терапии у пациентов с дисфункцией щитовидной железы даже при отсутствии диагностированных признаков атеросклероза и/или других признанных факторов кардиоваскулярного риска. Несвоевременная коррекция липидного спектра в короткие сроки может привести к трансформации данной категории пациентов в группу высокого риска и ухудшить их прогноз в отношении сердечно-сосудистых катастроф.

В мировой литературе обозначена тенденция к снижению или нормализации липидного спектра на фоне терапии левотироксином с контролем целевого уровня ТТГ [52, 64–68]. Ряд исследований продемонстрировал, что эффективность левотироксина в отношении липидного профиля зависит от выраженности нарушений липидного обмена, исходного уровня ТТГ и адекватной медикаментозной коррекции гипотиреоза. У участников Национального обследования здоровья и питания уровни ХС-ЛПНП в сыворотке крови достигали целевых значений во время заместительной терапии левотироксином только в случае, если уровень ТТГ в сыворотке крови оказался $<1,75$ мМЕ/л. У этой категории пациентов уровни свободного Т4 были выше в сравнении с аналогичными характеристиками пациентов, принимающих левотироксин с достижением уровня ТТГ 1,75–5,40 мМЕ/л [69]. Вместе с тем эффективность изолированной заместительной терапии левотироксином для полной нормализации нарушенного липидного профиля пациентов с гипотиреозом активно обсуждается медицинским сообществом ввиду отсутствия убедительной доказательной базы, недостаточной «чистоты» уже проведенных наблюдений, построенных без учета других факторов, которые могут повлиять на эту оценку. Следовательно, вопрос о том, подвержены ли пациенты, получающие изолированную заместительную терапию гипотиреоза левотироксином, постоянному риску ССЗ, остается открытым.

В ряде других клинических испытаний приведенных выше, вообще не предоставлено убедительных доказательств того, что терапия левотироксином у пациентов с субклиническим гипотиреозом и ТТГ < 10 мМЕ/л может улучшить липидный спектр до целевых значений и скорректировать другие предикторы кардиоваскулярного риска. А некоторые из них рассматривают только уровень ТТГ более 10 мМЕ/л лучшим предиктором ССЗ [70].

У многих пациентов с уже имеющейся клиникой ИБС, ХСН и/или хронической цереброваскулярной недостаточности на фоне первичного гипотиреоза сердечная функция улучшается в ответ на терапию левотироксином за счет снижения периферической резистентности сосудов и улучшения функции миокарда. Вместе с тем у пациентов с предсуществующей клиникой острой или хронической ишемической болезни сердца или признаками гипоперфузии головного мозга на фоне гипо- или

гиперфункции щитовидной железы, возможно, следует первоначально провести оценку степени атеросклеротического поражения коронарных и/или прецеребральных артерий и выполнить необходимую реваскуляризацию до назначения левотироксина / одновременно с назначением тирозола. Ряд ретроспективных исследований указывают на то, что такой подход является более безопасным, чем назначение заместительной терапии до проведения ангиопластики и стентирования или аортокоронарного шунтирования [70]. У некоторых пациентов атеросклеротические повреждения могут не поддаваться полному устранению. В таком случае, возможно, следует продолжать антиангинальную терапию в сочетании с бета-адреноблокаторами, и достижение эутиреоидного состояния не является самоцелью гиполипидемического лечения.

Появился ряд исследований, указывающих, что недиагностированный гипотиреоз может быть фактором риска непереносимости статинов. Извещения о статининдуцированном миозите и рабдомиолизе также были зарегистрированы на фоне адекватной заместительной терапии левотиоксином.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемия у пациентов с нарушением функции щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз) является сложной мультидисциплинарной проблемой, требующей углубленного изучения. Поиск оптимальных протоколов диагностики и способов коррекции дислипидемии может позволить достигнуть более убедительных клинических эффектов по сравнению с общепринятой стратегией в профилактике атеросклерозассоциированных болезней системы кровообращения у данной категории лиц.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Capaeva N.L., Petrova E.B., Pleshko A.A. Elderly patient with acute coronary syndrome: features of management during the COVID-19 pandemic. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*. 2021;5(2):1395–1405. (in Russian)
2. WHO Bulletin. 2022. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (in Russian)
3. Karpov O.E., Mahnev D.A. Models of health systems of different states and common problems of the sphere of public health protection. *Vestn. nac. med.-hirurg. centra im. N.I. Pirogova*. 2017;12(3):92–100. (in Russian)
4. Bojcov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Andreev E.M., Zarat'yanc O.V., Barbarash O.L. Comparative analysis of population mortality from acute forms of coronary heart disease over a fifteen-year period in the Russian Federation and the USA and factors influencing its formation. *Ter. Arhiv*. 2017;89(9):53–59. (in Russian)
5. Koncevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Hudyakov M.B. Economic damage from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Racion. farmakoterapiya v kardiologii*. 2018;14(2):156–166. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166. (in Russian)
6. Pobivanceva N.F. Substantiation of technologies for the organization of medical care for patients with high cardiovascular risk on the example of the Brest region (part 1). *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. Riski*. 2021;5(1):1234–1238. (in Russian)
7. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kuharchuk V.V. *Dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnosis, therapy, comorbidity*. M.: Patiss; 2020; 295 s. (in Russian)
8. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
9. Barbarash O.L., Semenov V.Yu., Samorodskaya I.V., Evseeva M.V., Rozhkov N.A., Sumin A.N., Barbarash L.S. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Ros. kardiolog. zhurnal*. 2017;22(3):6–13. (in Russian)
10. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K., Jorgensen E., Kelbæk H., Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur. Heart J.* 2012;33(6):734–744.
11. Castelli W. Lipids, risk factors and ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1996;124(suppl): S1–9. DOI: 10.1016/0021-9150(96)05851-0.
12. Vodnala D., Rubenfire M., Brook R.D. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):823–825. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.062.
13. Hovasova N.O., Vertkin A.L. Vascular comorbidity is a new trend in outpatient care. *Terapiya*. 2015;1:38–44. (in Russian)
14. Wang J.J., Zhuang Z.H., Shao C.L., Yu C.Q., Wang W.Y., Zhang K., Meng X.B., Gao J., Tian J., Zheng J.L., Huang T., Tang Y.D. 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.

15. Vekic J., Zeljkovic A., Cicero A.F.G., Janez A., Stoian A.P., Sonmez A., Rizzo M. Atherosclerosis Development and Progression: The Role of Atherogenic Small, Dense LDL. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):299. DOI: 10.3390/medicina58020299.
16. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U. 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.
17. Castelli W.P. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am. J. Med.* 1984;76(2A):4–12. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90952-5.
18. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M., Raal F.J., Schunkert H., Watts G.F., Borén J., Fazio S., Horton J.D., Masana L., Nicholls S.J. 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(32):2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
19. Fernández-Friera L., Fuster V., López-Melgar B., Oliva B., García-Ruiz J.M., Mendiguren J., Bueno H., Pocock S., Ibáñez B., Fernández-Ortiz A., Sanz J. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(24):2979–2991. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
20. Dong T.A., Sandesara P.B., Dhindsa D.S., Mehta A., Arneson L.C., Dollar A.L., Taub P.R., Sperling L.S. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am. J. Med.* 2020;133(8):901–907. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030.
21. Ward N.C., Nolde J.M., Chan J., Carnagarin R., Watts G.F., Schlaich M.P. Lipoprotein (a) and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(12):44. DOI: 10.1007/s11906-021-01161-6.
22. Ugovšek S., Sebešćen M. Lipoprotein(a)-The Crossroads of Atherosclerosis, Atherothrombosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2021;12(1):26. DOI: 10.3390/biom12010026.
23. Luidens M.K., Mousa S.A., Davis F.B., Lin H.Y., Davis P.J. Thyroid hormone and angiogenesis. *Vascular. Pharmacol.* 2010;52:142–145. DOI: 10.1016/j.vph.2009.10.007.
24. Mamedov M.N., Karimov A.K. Secondary hyperlipidemia: features of manifestation in various somatic diseases. *Profilakt. Medicina*. 2021;24(3):105–110. DOI: 10.17116/profmed202124031105. (in Russian)
25. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012;172(10):811–817.
26. Blankova Z.N., Ageev F.T., Seredenina E.M. Hypothyroidism and cardiovascular diseases. *Profilakt. medicina*. 2014;13:980. (in Russian)
27. McQuade C., Skugor M., Brennan D.M., Hoar B., Stevenson C., Hoogwerf B.J. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid*. 2011;21(8):837–843. DOI: 10.1089/thy.2010.0298.
28. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M., Mangatla P., Vilardi L., Erre G.L. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med.* 2019;110(6):530–545. DOI: 10.23736/50026-4806.19.06292-X.
29. Evron J.M., Papaleontiou M. Decision Making in Subclinical Thyroid Disease. *Med. Clin. North Am.* 2021;105(6):1033–1045. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.05.014.
30. Su X., Chen X., Peng H., Song J., Wang B., Wu X. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(3):326–339. DOI: 10.17305/bjbm.2021.6606.
31. Saric M.S., Jurasic M.J., Budincevic H., Milosevic M., Kranjcek B., Kovacic S., Leskovic J., Demarin V. 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.
32. Nikolaeva A.V., Pimenov L.T., Sufyanov V.G., Dudarev M.V. Risk factors for the development of early structural changes in the cardiovascular system in patients with primary hypothyroidism. *Arhiv vnutr. mediciny*. 2022;12(1):53–61. (in Russian)
33. Su X., Peng H., Chen X., Wu X., Wang B. Hyperlipidemia and hypothyroidism. *Clin. Chim. Acta*. 2022;527:61–70. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.006.
34. Ivannikov A.A., Kanibolokij A.A., Alidzhanova H.G., Bratishchev I.V. Pathophysiological aspects of the development of type 2 myocardial infarction in subclinical hypothyroidism. *Med. Alifavit*. 2021;42:34–41. (in Russian)
35. Chaulin A.M., Grigor'eva Yu.V. Modern ideas about the cardiovascular effects of hypo- and hyperthyroidism. *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;6:183. (in Russian)
36. Kumar Singh N., Suri A., Kumari M., Kaushik P. A study on serum homocysteine and oxidized LDL as markers of cardiovascular risk in patients with overt hypothyroidism. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 2022;17. DOI: 10.1515/hmbci-2021-0029.
37. Al-Janabi G., Hassan H.N., Al-Fahham A. Biochemical changes in patients during hypothyroid phase after thyroidectomy. *J. Med. Life*. 2022;15(1):104–108. DOI: 10.25122/jml-2021-0297.
38. Corona G., Croce L., Sparano C., Petrone L., Sforza A., Maggi M., Chiovato L., Rotondi M. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. *J. Endocrinol. Invest.* 2021;44(12):2535–2544. DOI: 10.1007/s40618-021-01590-9.
39. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S., Hegedüs L., Laurberg P., Kahaly G.J. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2015;4(149):163. DOI: 10.1159/000438750.
40. Ord W.M. On Myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the "Cretinoid" Affection occasionally observed in Middle-aged Women. *Med Chir Trans.* 1878;61:57–78.5. DOI: 10.1177/095952877806100107.
41. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H., Zaman A., Iervasi G., Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):39–55. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.174.
42. Murray G.R. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *Br. Med. J.* 1891;2:796–797.
43. Barnes B.O. Prophylaxis of ischaemic heart-disease by thyroid therapy. *Lancet*. 1959;2:149–152.
44. Vanhaelst L., Neve P., Chailly P., Bastenier P.A. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet*. 1967;2:800–802.
45. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R., Appleton D., Brewis M., Clark F., Evans J.G., Young E., Bird T., Smith P.A. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1977;7(6):481–493.
46. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S., Coan D.S., Kim B.W., Peeters R.P., Rosenthal M.S., Sawka A.M. 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: 10.1089/thy.2014.0028.
47. Mel'nichenko 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? *Klinich. i eksperiment. Tireoidologiya*. 2018;14(2):86–91. DOI: 10.14341/ket9671. (in Russian)
48. Gershon M.D., Belshaw B.E., Nunez E.A. Biochemical, histochemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, parafollicular and follicular cells during development in the dog. *Am. J. Anat.* 2005;132(1):5–19.

49. Broedel O., Eravci M., Fuxius S., Smolarz T., Jeitner A., Grau H., Stoltenburg-Diding G., Plueckhan H., Meinhold H., Baumgartner A. Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003;285(3):470–480.
50. Lychkova A.E. Nervous regulation of thyroid function. *Vestn. RAMN.* 2013;6:49–55. (in Russian)
51. Mustafina S.V., Rymar O.D., Simonova G.I., Ragino Yu.I., Kuznecov S.S., Shcherbakova L.V., Malyutina S.K. Functional state of the thyroid gland and blood lipid profile. *Ateroskleroz.* 2010;6(2):15–19. (in Russian)
52. Platonova N.M., Sviridonova M.A., Troshina E.A. Disorders of the thyroid gland and the hemostatic system. *Ter. Arhiv.* 2014;86(10):92–96. (in Russian)
53. Volkova A.R., Berkovich O.A., Dora S.V., Dygun O.D. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypertension in patients with coronary heart disease. *Arterial'naya gipertenziya.* 2015;21(4):409–415. DOI:10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-4152016. (in Russian)
54. Jellinger P.S. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Clinical Practice Guidelines. Diabetes Spectr.* 2018;31(3):234–245. DOI: 10.2337/ds18-0009.
55. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L., Rivkees S.A., Samuels M., Sosa J.A., Stan M.N., Walter M.A. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343–1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
56. Kuś A., Chaker L., Teumer A., Peeters R.P., Medici M. The Genetic Basis of Thyroid Function: Novel Findings and New Approaches. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):dgz225. DOI: 10.1210/clinem/dgz225.
57. Wang Y., Guo P., Liu L., Zhang Y., Zeng P., Yuan Z. Mendelian Randomization Highlights the Causal Role of Normal Thyroid Function on Blood Lipid Profiles. *Endocrinology.* 2021;162(5):bqab037. DOI: 10.1210/endo/bqab037.
58. Kuś A., Marouli E., Del Greco M.F., Chaker L., Bednarczyk T., Peeters R.P., Teumer A., Medici M., Deloukas P. 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.
59. Marouli E., Kus A., Del Greco M.F., Chaker L., Peeters R., Teumer A., Deloukas P., Medici M. 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.
60. Chaker L., Korevaar T.J., Medici M., Uitterlinden A.G., Hofman A., Dehghan A., Franco O.H., Peeters R.P. Thyroid function characteristics and determinants: The Rotterdam study. *Thyroid.* 2016;26(9):1195–1204.
61. Hansen P.S., Brix T.H., Sorensen T.I., Kyvik K.O., Hegedüs L. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: A study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1181–1187.
62. Medici M., Visser T.J., Peeters R.P. Genetics of thyroid function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(2):129–142.
63. Murase T., Takeshita A., Arimoto S. Biphasic dyslipidemia in a patient with painless thyroiditis. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12(6):1367–1370. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.09.009.
64. Yu Q., Wang J.B. Subclinical Hypothyroidism in PCOS: Impact on Presentation, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:2067087. DOI: 10.1155/2016/2067087.
65. Saavedra A., Rodrigues E., Carvalho D. Dyslipidemia Secondary to Hypothyroidism and Cholestasis. *Acta Med. Port.* 2020;33(3):204–207. DOI: 10.20344/amp.9944.
66. Hussain A., Elmahdawi A.M., Elzeraidi N.E., Nouh F., Alghathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Cureus.* 2019;11(11):e6173. DOI: 10.7759/cureus.6173.
67. Dey A., Kanneganti V., Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *J. Family Med. Prim. Care.* 2019;8(7):2439–2444. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_348_19.
68. Sigal G.A., Tavoni T.M., Silva B.M.O., Kalil Filho R., Brandão L.G., Maranhão R.C. Effects of Short-Term Hypothyroidism on the Lipid Transfer to High-Density Lipoprotein and Other Parameters Related to Lipoprotein Metabolism in Patients Submitted to Thyroidectomy for Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2019;29(1):53–58. DOI: 10.1089/thy.2018.0190.
69. Bekkering G.E., Agoritsas T., Lytvyn L., Heen A.F., Feller M., Moutzouri E., Abdulazeem H., Aertgeerts B., Beecher D., Brito J.P., Farhoumand P.D., Singh Ospina N., Rodondi N., van Driel M., Wallace E., Snel M., Okwen P.M., Siemieniuk R., Vandvik P.O., Kuijpers T., Vermader M. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019;365:l2006. DOI: 10.1136/bmj.l2006.
70. Melmed S., Koenig R., Rosen C., Auchus R., Goldfin A. *Williams Textbook of Endocrinology.* 14th Edition. Elsevier; 2019; p. 1792.