

Мунир Абдул Рахман¹, Говиндан Виджярагхаван¹, Анкудинов А. С.², Калягин А. Н.²

¹ Керальский институт медицинских наук, Керала, Индия

² ФГБОУ ВО «ИГМУ», Иркутск, Россия

СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА И ОЦЕНКА РОЛИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОГО МАНИФЕСТНОГО ГИПОТИРЕОЗА

Цель	Изучить особенности поражения коронарного русла, частоту вариантов острого коронарного синдрома (ОКС) в анамнезе на фоне первичного манифестного гипотиреоза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также возможные ассоциации заместительной гормональной терапии с показателями липидограммы.
Материал и методы	В ретроспективное исследование включено 344 пациента, имеющих ИБС, стабильную стенокардию I–III функционального класса (CCS, 1976), из них 100 пациентов с первичным манифестным гипотиреозом и 244 пациента без гипотиреоза. Всем пациентам, включенным в исследование, проведена коронароангиография. Проанализированы стандартные лабораторно-инструментальные и клинические параметры. Гипотиреоз подтвержден уровнями тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина и тироксина. Проведены сравнительный анализ частоты вариантов ОКС в анамнезе, типов поражения коронарных артерий, лабораторно-инструментальных показателей, а также оценка возможных взаимосвязей. В работе представлены статистически значимые результаты. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (Me) с указанием минимальных и максимальных значений (min; max). Статистическая значимость различий средних оценена с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки зависимости значения количественного признака от значений двух и более количественных или качественных признаков (факторов) одновременно использовался логистический регрессионный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез – $p < 0,05$.
Результаты	Выявлена статистически значимая более высокая частота ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСспST) в группе пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза по сравнению с группой без гипотиреоза (61,6 и 35,6%, $p = 0,03$), а также трехсосудистого поражения коронарных артерий (60,6 и 30,6%, $p = 0,001$). В группе ИБС на фоне гипотиреоза обнаружены статистически значимо повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без гипотиреоза ($p < 0,0001$), а также обратная связь между показателями липидограммы и L-тироксина ($p < 0,0001$).
Заключение	В группе пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза выявлено статистически значимо превышающее число случаев ОКСспST в анамнезе по отношению к группе сравнения. Также в исследуемой группе выявлено статистически значимо преобладающее число случаев трехсосудистого поражения по сравнению с пациентами в группе с ИБС без гипотиреоза. Обнаружена статистически значимая ассоциация между приемом заместительной гормональной терапии и лучшими показателями липидограммы. По мнению авторов, ключевым фактором профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий при ИБС на фоне гипотиреоза является достижение компенсированного состояния в отношении клинических проявлений гипотиреоза с помощью приема заместительной гормональной терапии.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; коронароангиография; гипотиреоз; липидограмма; L-тироксин
Для цитирования	Munir Abdul Rahman, Govindan Vijayaraghavan, Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. State of the coronary arteries and assessment of the role of hormone replacement therapy in patients with coronary heart disease against the background of primary manifest hypothyroidism. Kardiologia. 2020;60(9):76–83. [Russian: Мунир Абдул Рахман, Говиндан Виджярагхаван, Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Состояние коронарного русла и оценка роли заместительной гормональной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза. Кардиология. 2020;60(9):76–83].
Автор для переписки	Анкудинов Андрей Сергеевич. E-mail: andruhin.box@ya.ru

Коморбидные ассоциации в современной кардиологии, терапии и других смежных дисциплинах в настоящее время являются неотъемлемой частью клинического портрета пациента старшей возрастной группы. Появление значительного числа пациентов с коморбидной патологией связано с увеличением продолжительности жизни на фоне эффективной медикаментозной терапии и инвазивных вмешательств, позволяющих длительно компенсировать патологический процесс. Однако данное явление несет в себе значительное количество нежелательных последствий: ухудшение показателей качества жизни, рост затрат на лечение для пациента, в частности, и для системы здравоохранения в целом, повышение числа повторных госпитализаций [1, 2]. Данная проблема наиболее актуальна для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с ишемической болезнью сердца (ИБС) [3]. Известно, что ИБС сочетается с клинически ассоциированными состояниями: сахарным диабетом, хронической болезнью почек, анемией [4, 5]. Отдельным направлением в отношении вопросов коморбидности является оценка влияния хронического воспалительного процесса на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6, 7].

Коморбидные взаимосвязи ССЗ с заболеваниями эндокринной системы в современных рекомендациях и исследованиях представлены в основном ассоциацией с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Это обусловлено эпидемиологией (частым сочетанием СД и ССЗ) и влиянием на прогноз [8]. Однако в силу определенных причин из поля зрения часто ускользают другие, не менее значимые, ассоциации, в частности, ССЗ и гипотиреоза. Гипотиреоз представляет собой синдром, характеризующийся снижением уровня гормонов щитовидной железы и/или ослаблением их эффекта на тканевом уровне [9]. Выделяются три основных механизма влияния дисбаланса гормонов щитовидной железы на течение ССЗ:

- прямое геномное воздействие на кардиомиоциты через сопряжение с ядерными рецепторами, что, в свою очередь, приводит к регуляции экспрессии генов-мишеней;
- внеядерный механизм – влияние гормонов на ионные каналы в клеточной мембране кардиомиоцитов;
- экстракардиальный механизм - различные эффекты трийодтиронина (ТЗ) и тироксина (Т4) на периферическое кровообращение, изменение параметров сердечно-сосудистой гемодинамики, показатели сократимости миокарда (ударный объем) и т. д. [10, 11].

Все вышеперечисленные патогенетические механизмы ведут к ухудшению течения ССЗ на фоне гипотиреоза. В первую очередь это касается ИБС, так как механизм развития атеросклероза и дестабилизация течения дислипидемии у пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза явля-

ется одной из наиболее актуальных и обсуждаемых тем. Исследователей интересуют не только количественные показатели снижения/увеличения той или иной фракции липидограммы, но и более детальное изучение морфологических характеристик сосудистой стенки. Так, в одной из работ с помощью лазерной доплер-флоуметрии показано статистически значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа у больных гипотиреозом [12]. Интерес представляют результаты ретроспективных анализов в отношении исходов у пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий. В исследовании с выборкой 222 пациентов показано значимое увеличение случаев повторных реваскуляризаций коронарного русла по сравнению с пациентами без гипотиреоза в течение 8-летнего периода наблюдения (20,3% против 6,1%; $p=0,02$) [13]. Данные, полученные с участием значительно большего количества пациентов, демонстрируют противоречивые результаты. По данным анализа баз PubMed и Embase с 555 530 пациентами, было показано увеличение смертности от всех причин, в том числе и сердечно-сосудистых, у больных, имеющих гипотиреоз. Однако пациенты, имеющие наименьшее количество ассоциированных клинических состояний, несмотря на наличие гипотиреоза, не продемонстрировали статистически значимых различий по отношению к смертельным случаям [14]. В то же время, по данным мета-анализов публикаций баз данных PubMed, Embase и Cochrane Library (1 521 пациентов), проведенных исследователями из Китая, выявлены ассоциации, указывающие, что повышение тиреотропного гормона (ТТГ) при гипотиреозе негативно влияет на показатели липидограммы, что, в свою очередь, влияет на развитие эндотелиальной дисфункции при ИБС и может негативно сказываться на прогнозе [15].

Отдельной актуальной темой дискуссии остается вопрос о роли заместительной гормональной терапии в развитии ИБС, а именно коронарной болезни сердца. В некоторых работах, проведенных на небольших выборках без проспективной оценки терапии, указывается на положительное влияние заместительной терапии L-тироксина на течение ИБС. В источниках опубликованы результаты, демонстрирующие наличие значимого снижения уровня концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также повышение концентрации оксида азота (NO) у пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза [16]. Работы с более весомым объемом выборки не демонстрируют четких и определенных указаний в отношении положительного влияния L-тироксина на течение ИБС. По мнению исследователей, нет значимых различий в проявлении клинических симптомов (ангинозных приступов), в частоте развития новых случаев фибрилляции предсердий, а также других симпто-

мов ИБС по сравнению с пациентами, получавшими L-тироксин [17–19].

Однако работ с достаточным числом пациентов, посвященным влиянию заместительной гормональной терапии при гипотиреозе на исход коронарной болезни сердца с четкими рекомендациями, нет. Большинство проанализированных нами публикаций связаны с субклиническим гипотиреозом, что вызывает интерес к особенностям течения ИБС на фоне других форм гипотиреоза. Также стоит учесть, что все рекомендации, указывающие на критерии старта начала заместительной терапии, исходят от эндокринологических сообществ. Хотя логично утверждать, что рекомендации должны составляться с учетом мнения как кардиологов, так и эндокринологов. В совокупности авторы из вышеуказанных источников указывают на необходимость дальнейших исследований с целью детального анализа влияния гипотиреоза на течение ИБС.

Цель

Таким образом, цель представленного исследования – выявить возможные различия в морфологии поражения коронарного русла у пациентов с обструктивной формой ИБС на фоне гипотиреоза и сравнить полученные данные с пациентами без гипотиреоза, оценить наличие ассоциаций заместительной гормональной терапии с показателями липидограммы, предложить возможные корректировки заместительной гормональной терапии для пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза.

Материал и методы

На первичном этапе методом случайной выборки были обследованы 1 560 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет, поступивших в стационар либо находившихся на амбулаторном лечении в Керальском институте медицинских наук (Индия, Тривандрум), с признаками стенокардии напряжения. Набор пациентов осуществлялся в период с 2016 по 2018 г.

Критерии включения в исследование:

- диагноз ИБС – стабильная стенокардия II–IV функционального класса (ФК) (CCS, 1976);
- полученное согласие на проведение коронароангиографии (КАГ) на момент включения пациента в исследование с целью изучения морфологии повреждения коронарного русла. За клинически значимую степень стеноза принималось сужение просвета более 50% [20];
- диагноз первичный манифестный гипотиреоз, подтвержденный уровнем Т4 и ТТГ [21];

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от проведения КАГ;
- развитие острых формы ИБС на момент включения в исследование (ОКС, жизнеугрожающие нарушения ритма);

- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (НУНА), декомпенсация;
- трепетание/фибриляция предсердий;
- хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин;
- цирроз печени;
- сахарный диабет в декомпенсированной форме;
- дегенеративные заболевания суставов;
- ожирение III степени;
- другие тяжелые заболевания;
- курение.

Регистрировались нарушения (стеноз) в одной, двух или трех коронарных артериях с указанием степени стеноза. Дополнительно проводилась велоэргометрия на приборе Case 8000 Marquette (GE Medical System) по протоколу Bruce и модифицированному протоколу Bruce. Биохимические исследования включали определение концентрации натрийуретического пептида (Vidas IFA), концентрации HbA1C (TOSOH), концентрации тропонина, миоглобина (Cobas e411ECLIA), а также липидограммы и определение уровней гормонов тиреоидного статуса: ТТГ, Т3, Т4 (Cobas 6000). Электрокардиограмму регистрировали в 12 стандартных отведениях, используя электрокардиограф Mac 1200 Marquette GE Medical System. Эхокардиография проводилась с использованием приборов Vivid E9 и Vivid 1 (Wipro GE Medical System).

В результате обследования из исследования были исключены 1 316 пациентов, имеющих критерии исключения.

Сформировано 2 группы: 100 пациентов – группа исследования (ИБС с гипотиреозом) и 244 пациента – группа сравнения (ИБС без гипотиреоза). Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию ИБС согласно клиническим рекомендациям [11], включающую β-адреноблокаторы, дезагрегантную терапию, статины. Пациенты, имеющие противопоказания к данным группам препаратов и/или побочные эффекты, были исключены из исследования. Пациенты исследуемой группы принимали заместительную гормональную терапию (L-тироксин). При этом компенсированная форма манифестного гипотиреоза наблюдалась у 66% пациентов; впервые выявленный гипотиреоз наблюдался у 24%. В 10% случаев гипотиреоз имел декомпенсированную форму клинических проявлений.

Проведен одномоментный поперечный сравнительный анализ исследуемых параметров. Проведен анализ возможных взаимосвязей гормонов щитовидной железы с показателями коронарного кровотока и вариантов острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

Предварительно при включении в исследование с пациентами проводилось индивидуальное консультирова-

ние согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Керальского института медицинских наук от 02.05.2020 г.

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0; в работе представлены статистически значимые результаты. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD). Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (Me) с указанием минимальных и максимальных значений (min; max). Статистическая значимость различий средних оценена с помощью критерия Манна–Уитни.

Для оценки зависимости значения количественного признака от значений двух и более количественных или качественных признаков (факторов) одновременно использовался логистический регрессионный анализ.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез – $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Полученные данные демонстрируют отсутствие значимых различий в указанных параметрах за исключением дислипидемии.

Детальная половозрастная характеристика пациентов представлена в таблице 2. Сравнимые группы были сопоставимы по возрастному составу, однако в исследуемой группе во всех возрастных категориях преобладали женщины, а в группе сравнения – мужчины.

Данные сравнительного анализа клинических параметров приведены в таблице 3. Сравнительный анализ демонстрирует статистически значимые различия по всем исследуемым параметрам за исключением уровней ТЗ, тропонина и ЛПВП.

На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ морфологической характеристики поражения коронарного русла (рис. 1). В обеих группах преобладало трехсосудистое поражение коронарных артерий ($p < 0,001$). Также трехсосудистое поражение встречалось чаще в группе пациентов с гипотиреозом по сравнению с больными ИБС без гипотиреоза ($p < 0,001$). Достоверных различий между случаями поражений ПКА и ПНА + ОВ между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Частота вариантов ОКС в анамнезе у включенных в исследование пациентов представлена на рисунке 2. Полу-

Таблица 1. Общая характеристика больных

Параметр	ИБС и гипотиреоз, n = 100	ИБС без гипотиреоза, n = 244	p
Возраст (лет)	58±5	56±7	0,07
ИМТ (кг/м ²)	29,7±3,5	24,6±1	<0,0001
Сахарный диабет, n (%)	48 (48)	122 (50)	0,7
Гипертоническая болезнь, n (%)	69 (69)	156 (64,3)	0,8
Дислипидемия, n (%)	77 (77)	90 (37)	<0,001
ХБП, n (%)	29 (29)	78 (32)	<0,7
Анемия, n (%)	12 (12)	26 (11)	0,9
ХОБЛ, n (%)	24 (24)	58 (24)	0,7
Стабильная стенокардия II ФК, n (%)	18,2	22,4	0,4
Стабильная стенокардия III ФК, n (%)	67,4	59,1	0,09
Стабильная стенокардия IV ФК, n (%)	14,4	18,5	0,5

ИМТ – индекс массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ФК – функциональный класс.

чены статистически значимо различающиеся значения между группами в случаях с ОКСспST ($p = 0,03$). В отношении частоты ОКСбпST значимых отличий получено не было ($p = 0,9$).

Для оценки частоты коронарной реваскуляризации в анамнезе проведен сравнительный ретроспективный анализ (рис. 3).

Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 2. Распределение больных изучаемых групп по возрастной категории и половой принадлежности

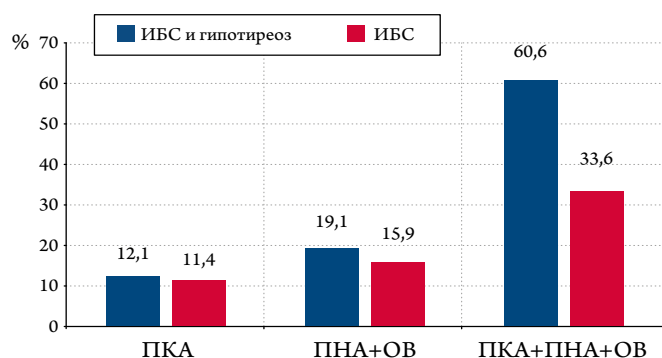
Возраст и пол больных		Группы больных				p
		ИБС и гипотиреоз, n=100		ИБС без гипотиреоза, n=244		
		n	%	n	%	
41-50 лет	всего	16	16	38	15,5	–
	мужчины	7	7	29	11,8	0,04
	женщины	9	9	9	3,6	0,01
51-60 лет	всего	41	41	110	45,2	–
	мужчины	17	17	70	28,6	0,03
	женщины	24	24	40	16,3	0,04
61-70 лет	всего	43	43	96	39,3	–
	мужчины	21	21	56	22,9	0,1
	женщины	22	22	40	16,3	0,02
Всего	всего	100	100	244	100	–
	мужчины	45	44	155	63,5	<0,001
	женщины	55	55	89	36,4	<0,001

Таблица 3. Клинические параметры пациентов, включенных в исследование

Параметр	ИБС и гипотиреоз, n=100	ИБС без гипотиреоза, n=244	p
T3 (нг/мл)	0,9 (0,02;3,7)	1,3 (0,7;88)	0,5
T4 (нг/дл)	1,09 (0,8;10,3)	2,3 (0,2;3,7)	<0,0001
ТТГ (мкМЕ/мл)	9,06 (0,07;100)	1,9 (0,3;5)	<0,0001
Тропонин Т (пг/мл)	699,5 (5;6930)	692,2 (5,1;10000)	0,9
Миоглобин (нг/мл)	19,4 (1,1;170)	32,4 (0,5;500)	0,04
Глюкоза (мг/дл)	185,7 (82;292)	160,7 (83;207)	<0,0001
НbA1C (%)	6,3 (5,2;11,8)	5,4 (5,1;8,9)	<0,0001
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	88,7 (76;102,7)	95,8 (89,2;105,7)	<0,0001
ОХ (мг/дл)	232,08 (177;405)	177,9 (101;316)	<0,0001
ТГ (мг/дл)	148,1 (50;330)	103,5 (31;713)	<0,0001
ЛПВП (мг/дл)	41,4 (16;65)	42,9 (17;76)	0,1
ЛПНП (мг/дл)	161,01 (110;303)	114,3 (45;246)	<0,0001
ЛПОНП (мг/дл)	29,3 (10;66)	20,3 (6;142)	<0,0001
Коэф. АТ	5,8 (3;14)	4,1 (2;12)	<0,0001
L-тироксин (мкг/сутки)	43,05 (12,5;200)		

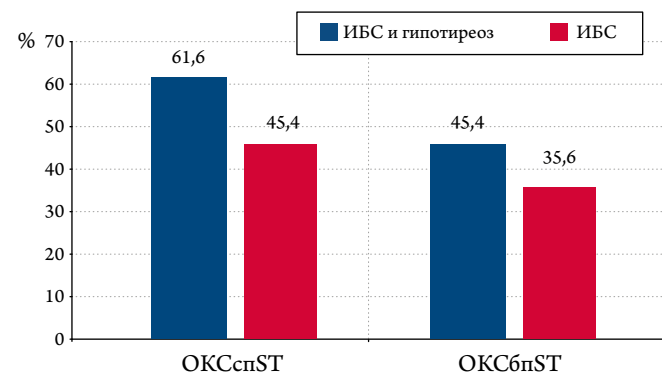
p – уровень значимости. ИМТ – индекс массы тела, Т3 – трийодтиронин, Т4 – тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, НbA1C – гликированный гемоглобин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, коэф. АТ – коэффициент атерогенности.

Рисунок 1. Сравнительный анализ вариантов поражения коронарных артерий, %



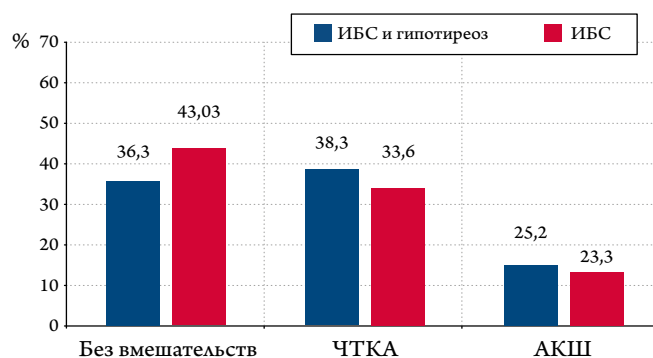
ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – правая наружная ветвь, ПНА+ОВ – правая наружная ветвь + огибающая ветвь.

Рисунок 2. Частота вариантов ОКС в анамнезе у исследуемых пациентов, %



ОКСcpST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Рисунок 3. Частота коронарной реваскуляризации, %



ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

Одним из наиболее важных параметров для пациентов с ИБС в отношении оценки течения и прогноза заболевания являются показатели липидограммы. Учитывая, что все пациенты в исследуемой группе принимали заместительную гормональную терапию (L-тироксин), а также что современные публикации не дают четкого и однозначного мнения о роли заместительной терапии при гипотиреозе на течение ИБС, был выполнен анализ возможной взаимосвязи дозировок L-тироксина с показателями липидограммы данных параметров. Диапазон доз L-тироксина варьировал от 12,5 до 125 мкг/сутки, Ме 43,05 (12,5;125) мкг/сутки. Проведен статистический анализ по выявлению возможной оптимальной ассоциации между дозами L-тироксина и показателями липидограммы. Результаты представлены в таблице 4.

Анализ выявил наиболее сильные взаимосвязи L-тироксина с показателями липидограммы в среднесуточном диапазоне 75–125 мкг. Средняя доза для данной подгруппы составила 90,7 мкг/сутки (635,3 мкг/неделя). В обеих группах пациенты были сопоставимы по параметрам липидснижающей терапии. Средняя доза статинов (аторвастатин) составила 80 мг/сутки на момент нахождения пациентов в стационаре. Затем, учитывая полученную среднесуточную дозу заместительной терапии, проведены анализ взаимосвязи данной дозы с параметрами липидограммы и проверка показателя уровня статистической значимости для каждого параметра липидограммы в исследуемой подгруппе. Результат представлен в таблице 5.

Проведенный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между концентрациями общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и приемом L-тироксина. Стоит отметить, что данная регрессионная модель получена на 84% пациентов из группы ИБС и гипотиреоза. У 10% пациентов, имеющих декомпенсированную форму гипотиреоза, статистически значимых взаимосвязей между дозами L-тироксина и параметрами липидограммы не установлено.

Обсуждение

Роль коморбидности при ССЗ на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем и широко обсуждается в научной литературе. Взаимосвязь гипотиреоза и ИБС является проблемой, связывающей сердечно-сосудистую и эндокринную системы и имеющей значительное количество клинических и патогенетических взаимосвязей. Роль первичного субклинического и манифестного гипотиреоза в прогрессировании ИБС обсуждается давно. Одним из актуальных вопросов, касающихся данной взаимосвязи, является влияние дисбаланса гормонов щитовидной железы на коронарное русло. Демонстрируются противоречивые данные. Авторы указывают на прогрессирование течения дислипидемии, что ведет к прогрессированию коронарного

Таблица 4. Взаимосвязь диапазонов доз L-тироксина с параметрами липидограммы

Параметры липидограммы	Дозировка L-тироксина, мкг/сутки		
	25–50	50–75	75–125
ОХ	r = –0,001	r = –0,1	r = –0,4
ТГ	r = –0,02	r = 0,1	r = –2,4
ЛПВП	r = 0,05	r = 0,01	r = 0,3
ЛПНП	r = –0,03	r = 0,002	r = –0,5
ЛПОНП	r = –0,001	r = –0,1	r = –0,3

Параметры модели – t=1,4; b=0,6; r=0,5; r²=0,3, p – <0,001.

ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, t – критерий Стьюдента, b – коэффициент уравнения регрессии, r – коэффициент корреляции, r² – коэффициент детерминации.

атеросклероза, однако в некоторых источниках указывается на отсутствие статистически значимых ассоциаций гипотиреоза со степенью коронарного атеросклероза [11]. В проведенном нами исследовании обнаружены статистически значимые данные, указывающие на преобладание трехсосудистого поражения коронарных сосудов в группе пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза по сравнению с группой пациентов с ИБС без гипотиреоза. А также в исследуемой группе выявлено статистически значимо большее количество случаев ОКСспST в анамнезе по сравнению с группой без гипотиреоза. Полученные данные дополняют имеющуюся информацию по данному вопросу на сегодняшний день и подчеркивают негативное влияние первичного манифестного гипотиреоза на течение ИБС. В настоящее время имеется достаточно оснований полагать, что первичный гипотиреоз ухудшает течение ИБС [22].

В литературе широко обсуждается влияние гипотиреоза на течение дислипидемии. По данным проанализированных литературных источников, для таких пациентов существует повышенный риск прогрессирования дислипидемии [23, 24]. В связи с этим важным является изучение роли заместительной гормональной терапии первичного гипотиреоза в отношении течения ИБС, в частности, коронарного атеросклероза. По дан-

Таблица 5. Анализ взаимосвязи показателей липидограммы с приемом среднесуточной дозы L-тироксина

Параметры	L-тироксин (90,7 мкг/сутки)				
	t	b	r	r ²	p
ОХ	5,8	–0,5	–0,5	–0,2	<0,0001
ТГ	8,8	–0,5	–0,5	–0,3	<0,0001
ЛПВП	–1,7	–0,1	0,1	0,02	0,08
ЛПНП	5,2	0,4	–0,4	–0,2	<0,0001
ЛПОНП	6,7	0,5	–0,5	–0,3	<0,0001

ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

ным литературы, общепринятого мнения не существует. Заместительная терапия, как считают специалисты, из «American Association of Clinical Endocrinologists» и «American Thyroid Association», должна начинаться при уровне ТТГ более 10 мМЕ/л. Более низкие значения (от 4,5 до 10,0 мМЕ/л) в старшей возрастной группе могут рассматриваться как физиологические и, по мнению специалистов, требуют индивидуального рассмотрения в отношении назначения L-тироксина. Однако, на наш взгляд, стоит учитывать, что данные рекомендации исходят от эндокринологов и, по сути, никак не согласованы с кардиологическим сообществом.

По результатам логистического регрессионного анализа выявлены ассоциации между концентрациями ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП и приемом L-тироксина в среднесуточной дозировке в группе ИБС и гипотиреоза 90,7 мг/сутки. Данная ассоциация выявлена в поперечном исследовании и не указывает на прогноз. Однако мы допускаем, что для данной группы пациентов возможно применение более интенсивной липидснижающей терапии в комбинации с заместительной гормональной терапией. Также стоит еще раз подчеркнуть, что данная математическая модель получена при одномоментном поперечном исследовании и требует продольного исследования для оценки эффективности проводимой терапии.

Полученные результаты, по всей видимости, указывают на наличие неблагоприятного прогноза для пациентов

с ИБС и первичным манифестным гипотиреозом. Необходимы проспективные исследования с целью разработки вмешательств, способных оказать влияние на прогноз, с последующей оценкой их эффективности.

Заключение

В группе пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза выявлено статистически значимо большее число случаев ОКС с нТ в анамнезе по отношению к группе сравнения. Также в исследуемой группе отмечено статистически значимо преобладающее число случаев трехсосудистого поражения коронарных артерий по сравнению группой с ИБС без гипотиреоза. Обнаружена статистически значимая ассоциация между приемом заместительной гормональной терапии и лучшими показателями липидограммы. По мнению авторов, ключевым фактором профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий при ИБС на фоне гипотиреоза является достижение компенсированного состояния в отношении клинических проявлений гипотиреоза с помощью заместительной гормональной терапии.

Конфликт интересов не заявлен.

Авторы подтверждают, что для публикации материала не требуется разрешение Минздрава РФ.

Статья поступила 05.02.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2015;385(9963):117–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*. 2016;37(42):3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
3. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, Fischbacher C, Welton NJ, Dias S et al. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Medicine*. 2019;17(1):201–2. DOI: 10.1186/s12916-019-1427-1
4. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2013;13(4):192–207. DOI: 10.1177/1474651413495703
5. Sumin A.N., Korok E.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. Gender features of comorbidity in patients with coronary artery disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(4):42–9. [Russian: Сумин А.Н., Корок Е.В., Шеглова А.В., Барбараш О.Л. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический Архив*. 2018;90(4):42–9]. DOI: 10.26442/terarkh201890442-49
6. Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Immunomodulating cytokines in chronic heart failure associated with knee osteoarthritis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;137(6):109–12. [Russian: Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Иммуномодулирующие цитокины при хронической сердечной недостаточности, ассоциированной остео-
- артрозом коленных суставов. *Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск)*. 2015;137(6):109–12]
7. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(5):681–94. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный Диабет*. 2017;20(1):13–41]. DOI: 10.14341/DM8664
9. Fadeev V.V. The use of l-t4 + l-t3 in the treatment of hypothyroidism: guidelines of the European Thyroid Association. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012;8(2):14–8. [Russian: Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по использованию комбинированной терапии L-T4 + L-T3 в лечении гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(2):14–8]
10. Panchenkova L.A., Yurkova T.E., Schelkovnikova M.O., Martynov A.I. Special features of cardiovascular system in patients with coronary heart disease with subclinical thyroid dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2003;8(6):5–9. [Russian: Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы. *Российский Кардиологический Журнал*. 2003;8(6):5–9]

11. Dey A, Kanneganti V, Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019;8(7):2439–44. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_348_19
12. Saif A, Mousa S, Assem M, Tharwat N, Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine Connections*. 2018;7(10):1075–80. DOI: 10.1530/EC-18-0194
13. Kong SH, Yoon JW, Kim SY, Oh TJ, Park K-H, Choh JH et al. Subclinical Hypothyroidism and Coronary Revascularization After Coronary Artery Bypass Grafting. *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(11):1862–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.029
14. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid*. 2018;28(9):1101–10. DOI: 10.1089/thy.2017.0414
15. Gong N, Gao C, Chen X, Fang Y, Tian L. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2019;51(11):691–702. DOI: 10.1055/a-1018-9564
16. Hashemi MM, Kosari E, Mansourian AR, Marjani A. Serum levels of nitrite/nitrate, lipid profile, and Fasting Plasma Glucose and their associations in subclinical hypothyroid women before and after a two month treatment by levothyroxine. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2017;55(4):205–11. DOI: 10.1515/rjim-2017-0022
17. Fernandez-Ruocco J, Gallego M, Rodriguez-de-Yurre A, Zayas-Arribas J, Echeazarra L, Alquiza A et al. High Thyrotropin Is Critical for Cardiac Electrical Remodeling and Arrhythmia Vulnerability in Hypothyroidism. *Thyroid*. 2019;29(7):934–45. DOI: 10.1089/thy.2018.0709
18. Rajão KMAB, Ribeiro ALP, Passos VMA, Benseñor IJM, Vidiagal PG, Camacho CP et al. Subclinical Thyroid Dysfunction was not Associated with Cardiac Arrhythmias in a Cross-Sectional Analysis of the ELSA-Brasil Study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019;12(6):758–66. DOI: 10.5935/abc.20190037
19. de Miranda EJFP, Bittencourt MS, Staniak HL, Sharovsky R, Pereira AC, Foppa M et al. Thyrotropin and free thyroxine levels and coronary artery disease: cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018;51(5):e7196. DOI: 10.1590/1414-431x20177196
20. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
21. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and association medical endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine Practice*. 2016;22(Suppl 1):1–60. DOI: 10.4158/EP161208.GL
22. Sara JD, Zhang M, Gharib H, Lerman LO, Lerman A. Hypothyroidism Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Women. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(8):e002225. DOI: 10.1161/JAHA.115.002225
23. Saric MS, Jurasic M-J, Sovic S, Kranjcec B, Glivetic T, Demarin V. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism requires assessment of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C). *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2017;55(3):159–66. DOI: 10.1515/rjim-2017-0015
24. Cai X-Q, Tian F, Han T-W, Shan D-K, Liu Y, Yin W-J et al. Subclinical hypothyroidism is associated with lipid-rich plaques in patients with coronary artery disease as assessed by optical coherence tomography. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018;15(8):534–9. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.08.007