

**Е.И. Ярославская*, В.А. Кузнецов, Г.С. Пушкарёв, М.В. Варшавчик,
Д.В. Криночкин, Е.А. Горбатенко**

Тюменский кардиологический центр (филиал ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения РАМН), лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования

ПРЕДИКТОРЫ ОТСУТСТВИЯ КОРОНАРНЫХ СТЕНОЗОВ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ТИПИЧНОЙ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Резюме

Зачастую у пациентов с симптомами типичной СС КАГ не выявляет ГЗКС. Поскольку прогноз у таких пациентов лучше, чем у больных с ГЗКС, целью исследования было выявить предикторы отсутствия ГЗКС при типичных клинических проявлениях СС в пожилом возрасте. Из 16839 пациентов «Регистра проведённых операций коронарной ангиографии» были отобраны 2911 пациентов с ИБС с типичной СС без ГЗКС: 415 в возрасте старше 65 лет и 2496 — моложе 65 лет. По результатам мультивариантного анализа, самым высоким коэффициент уравнения линейной регрессии был у гипотирозии ЩЖ (отношение шансов = 1,75; 95% ДИ 1,13–2,71; $p = 0,013$). Гипотирозия ЩЖ может обуславливать микроциркуляторные нарушения в миокарде, клинически предположительно проявляющиеся как СС у пожилых пациентов без ГЗКС.

Ключевые слова: гипотирозия щитовидной железы, пожилые больные с типичной стабильной стенокардией, гемодинамически значимые коронарные стенозы.

Abstract

In patients with symptoms of stable angina coronary angiography often fails to reveal significant atherosclerosis. So far as prognosis in these patients is better than in patients with significant coronary atherosclerosis (SCA) the factors associated with absence of SCA in elderly patients with stable angina have to be determined. This is a retrospective study of consecutive 16.839 patients who underwent coronary angiography. We selected 2.911 patients with stable angina and without SCA: 415 patients \geq 65 years old and 2.496 patients younger than 65 years. Hypothyroidism as a predictor of the SCA absence in elderly patients with stable angina had the higher coefficient of equation of linear regression (OR = 1.75; 95% CI 1.13–2.71; $p = 0.013$). Authors hypothesized that hypothyroidism can be the cause of microvascular myocardial dysfunction which manifest clinically as stable angina in elderly patients with the absence of SCA.

Key words: hypothyroidism, elderly patients with stable angina, significant coronary atherosclerosis.

СС — стабильная стенокардия, ГЗКС — гемодинамически значимые коронарные стенозы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЩЖ — щитовидная железа, КАГ — коронароангиография, КА — коронарные артерии, АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ИМ — инфаркт миокарда.

Самой распространённой формой ИБС является СС: она встречается у каждого третьего из 10 млн трудоспособного населения России, страдающих ИБС [4]. СС при КАГ, как правило, сопровождается выявлением ГЗКС, однако довольно часто СС не сопровождается значимой коронарной обструкцией [4, 18].

При этом типичной симптоматике сопутствует выявление достоверных признаков миокардиальной ишемии, подтверждаемой данными холтеровского мониторирования, проб с физической нагрузкой, чреспищеводной электрокардиостимуляцией, стресс-эхокардиографией, сцинтиграфией миокарда и контрастной магнитно-резонансной томографией.

Сегодня доказано, что важнейшим компонентом в развитии приступа СС без ГЗКС является недостаточный миокардиальный кровоток вследствие поражения дистального коронарного русла, или микроваскулярная миокардиальная дисфункция [24]. Именно ею обусловлены неблагоприятные исходы после успешно проведённых чрескожных коронарных вмешательств (т.н. феномен «no reflow») [12], а также отсутствие ГЗКС в четверти случаев биомаркёр-позитивных острых коронарных синдромов [23]. Функция мелких КА может быть нарушена и при наличии ГЗКС [24], она обуславливает боли в области сердца у больных сахарным диабетом, АГ, наблюдается при спазме крупных эпикардиальных артерий, гипертрофии ЛЖ, а также патологии

* Контакты. E-mail: yaroslavskaya@gmail.com. Телефон: (3452) 20-76-08

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинико-функциональных показателей больных типичной СС напряжения без ГЗК

Показатели		Пациенты 65 лет и старше (n = 415)	Пациенты до 65 лет (n = 2496)	p
Возраст, годы		68,7 ± 3,0	52,8 ± 6,3	< 0,001
Женский пол, %		54,5	37,8	< 0,001
Курящие, %		9,5	11,4	< 0,001
Отягощённая наследственность по ИБС, %		4,3	10,8	< 0,001
Продолжительность ИБС, годы		7,4 ± 6,7	3,6 ± 4,0	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м ²		30,0 ± 4,8	31,1 ± 5,5	0,003
Сахарный диабет, %		12,5	11,6	нд
Гипофункция ЩЖ, %		10,0	6,4	0,011
Длительность нарушения функции ЩЖ, годы		6,1 ± 10,5	3,6 ± 6,2	0,012
Гипертиреоз, %		0	0,2	нд
ФК стенокардии напряжения, %	I	12,8	23,0	< 0,001
	II	60,4	58,6	нд
	III	26,6	18,1	< 0,001
	IV	0,2	0,2	нд
АГ, %		93,5	84,2	< 0,001
Класс недостаточности кровообращения по NYHA, %	I	10,8	26,7	< 0,001
	II	62,6	61,6	нд
	III	26,4	11,6	< 0,001
	IV	0,2	0,2	нд
ИМ в анамнезе, %		21,9	30,3	0,001
Давность ИМ, годы		8,4 ± 8,5	4,0 ± 4,7	< 0,001
Гиполипидемическая терапия до поступления в стационар, %		34,8	41,5	0,015
Гиполипидемическая терапия после поступления в стационар, %		89,6	97,2	нд

Примечание: M ± SD — среднее ± среднеквадратичное отклонение; нд — статистически незначимые различия.

клапанного аппарата сердца, связанной с развитием гипертрофии или дилатации ЛЖ [27].

Микроваскулярная миокардиальная дисфункция может являться и самостоятельным феноменом, не сопровождаемая вышеперечисленной патологией [16, 19, 27]; ранее для её обозначения часто использовался термин «кардиальный синдром X», причём считалось, что синдром может выявляться у лиц как с нормальной, так и с малоизменённой коронароангиограммой [1, 7, 18, 27].

Известно, что прогноз больных ИБС без ГЗКС лучше, чем у пациентов со значимой коронарной обструкцией [12, 18]. В отсутствие ГЗКС болевая симптоматика может не отличаться от таковой при выраженном коронарном атеросклерозе [17], поэтому диагностировать отсутствие ГЗКС на основании особенностей клинических проявлений миокардиальной ишемии невозможно. Нас заинтересовал вопрос, какие же факторы указывают на отсутствие ГЗКС даже в пожилом возрасте при типичных клинических проявлениях СС.

Цель исследования: выявить предикторы отсутствия ГЗКС у пожилых больных ИБС с типичной СС на основании сравнения клинико-функциональных характеристик больных пожилого и среднего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из числа 16839 пациентов, включённых в «Регистр проведённых операций коронарной ангиографии» [4], прошедших в Тюменском кардиологическом центре КАГ с 1994 по 2013 г., были отобраны больные с типичной СС без ГЗКС, т.е. с ангиографически неизменёнными или малоизменёнными (со стенозами до 50% просвета сосуда) КА. Диагноз ИБС был подтверждён у 5670 лиц с неизменёнными или малоизменёнными КА, что составило 33,7% общего числа пациентов Регистра. Из 5670 пациентов окончательный диагноз «ИБС, стенокардия напряжения» был установлен у 2911 пациентов (51,3%), при этом типичная клиническая картина СС подтверждалась положительными результатами нагрузочных проб (электрокардиографических с физической нагрузкой или чреспищеводной электрокардиостимуляцией, стресс-эхокардиографии с добутамином или чреспищеводной электрокардиостимуляцией, скинтиграфии миокарда, в том числе с нагрузкой (аденозин, холодная проба, изометрическая нагрузка, велоэргометрия) или доказанным анамнестическим ИМ.

В зависимости от возраста 2911 больных со СС были разделены на группы: 65 лет и старше — 415 пациентов (группа пожилых), моложе 65 лет — 2496 пациен-

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей больных ИБС с типичной СС напряжения без ГЗКС

Показатели	Пациенты 65 лет и старше (n = 415)	Пациенты до 65 лет (n = 2496)	p
Гиперхолестеринемия, %	95,0	90,5	0,005
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 ± 4,2	5,3 ± 4,2	нд
ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	< 0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 4,0	3,3 ± 4,1	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,6 ± 0,9	1,8 ± 1,3	0,001
Индекс атерогенности	4,0 ± 4,4	4,1 ± 4,4	0,036

Примечание: М ± SD — среднее ± среднее квадратичное отклонение; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; нд — статистически незначимые различия.

тов (группа сравнения). Больным проводили клиническое, комплексное эхокардиографическое обследование (одно-, двухмерная доплер-эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием ультразвуковых аппаратов «Imagerpoint NX», «Agilente Technologies» (Phillips, США); «Vivid 3, 4, 7 Systems», «Vingmed-General Electric» (Horten, Норвегия), определение липидного профиля сыворотки крови, холтеровское мониторирование, селективную КАГ по методу Judkins (1967) (ангиографические комплексы «Diagnost ARC A», «Poly Diagnost C», «Integrus Allura», Phillips, Голландия). Диагностика форм ИБС, заболеваний ШЖ, эхокардиографических синдромов проводилась по традиционным критериям [1–3, 8]. Линейные эхокардиографические показатели и массу миокарда индексировали к площади поверхности тела. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (SPSS Inc., версия 11.5). Показатели представлены в виде М ± SD. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, не являющемся нормальным, — непараметрический критерий Манна–Уитни. При анализе качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Значение $p < 0,05$ оценивалось как статистически значимое. Проводили мультивариантный анализ — бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от группы сравнения большинство пациентов группы пожилых составили женщины, среди них реже встречались курящие (табл. 1). Индекс массы тела у пожилых соответствовал избыточной массе, но был ниже, чем в группе сравнения. Индекс атерогенности, уровни триглицеридов и липопротеидов низкой плот-

ности у пожилых были ниже, высокой плотности — выше (табл. 2), отягощённая наследственность по ИБС и ИМ в анамнезе встречались реже. Несмотря на это проявления стенокардии в группе пожилых были более выраженными: чаще встречались больные с III ФК стенокардии напряжения, реже — с I ФК; то же можно сказать о классах недостаточности кровообращения по классификации NYHA. АГ и гиперхолестеринемия были выявлены у большинства больных обеих групп, но у пожилых пациентов они обнаруживались чаще. При эхокардиографии индексы линейных размеров (корня аорты, полостей, стенок сердца) и массы миокарда были выше в группе пожилых, нарушения диастолической функций ЛЖ у них встречались чаще (табл. 3). Сегодня показано, что в большинстве случаев при отсутствии ГЗКС ключевую роль в патогенезе приступа СС играет диастолическая дисфункция миокарда, ведущая к повышению его жёсткости, сдавлению мелких миокардиальных сосудов и недостаточному поступлению кислорода в миокард во время диастолы. Поскольку самым кислородозатратным компонентом сердечного цикла является изоволюмическое сокращение, в последующем развивается и систолическая дисфункция миокарда [14, 14], что и подтверждают наши данные: в группе пожилых была выявлена тенденция к более частому снижению сократительной функции ЛЖ. Большая, чем в группе сравнения, распространённость у пожилых высоких классов стенокардии и недостаточности кровообращения, нарушений диастолической функции ЛЖ, так же как и большие индексы линейных эхокардиографических параметров, массы ЛЖ и тенденция к более низкой у пожилых фракции выброса ЛЖ могут являться следствием возрастных изменений миокарда [6], более частой и тяжёлой АГ, но могут быть обусловлены и более выраженной патологией микроциркуляторного русла. По результатам мультивариантного анализа независимую связь с возрастом больных моложе/старше 65 лет продемонстрировали гиподисфункция ШЖ, более высокие классы сердечной недостаточности и стенокардии напряжения, увеличение индексов размеров левого предсердия и ПЖ, а также меньший размер асинергии ЛЖ (табл. 4).

Отсутствие ГЗКС не означает отсутствия в КА склонных к разрыву с последующим интракоронарным тромбозом атеросклеротических бляшек [15], именно этим объясняется наличие в нашем исследовании больных с перенесённым ИМ. Более редкие у пожилых пациентов ИМ в анамнезе и эхокардиографические признаки рубцовых изменений ЛЖ, а также независимая отрицательная связь возраста пациентов и размера асинергии ЛЖ свидетельствуют о менее агрессивном течении атеросклеротического процесса в этой группе. На это же указывает более поздний дебют симптоматики СС у пожилых и более благоприятные у них показатели липидного профиля, несмотря на менее широко назначавшиеся до поступления в стационар гиполипидемические препараты. Надо сказать, что после выписки из стационара гиполипидемическая терапия была назначена практически всем пациентам обеих групп. Учитывая большую

Таблица 3. Сравнительная характеристика эхокардиографических и электрокардиографических показателей больных ИБС с типичной СС напряжения без ГЗКС

Показатели		Пациенты	Пациенты	p
		65 лет и старше (n = 415)	до 65 лет (n = 2496)	
Диаметр корня аорты	мм	35,4 ± 3,8	34,4 ± 3,9	< 0,001
	мм/м ²	18,9 ± 2,3	17,4 ± 2,2	< 0,001
Диаметр левого предсердия	мм	41,4 ± 5,0	41,1 ± 5,3	0,066
	мм/м ²	22,1 ± 2,6	20,4 ± 2,4	< 0,001
Диаметр ПЖ	мм	25,4 ± 2,8	25,3 ± 3,0	нд
	мм/м ²	13,6 ± 1,7	12,8 ± 1,6	< 0,001
Диаметр ЛЖ	мм	48,5 ± 4,6	49,7 ± 4,7	< 0,001
	мм/м ²	25,9 ± 2,9	24,9 ± 2,8	< 0,001
Толщина межжелудочковой перегородки	мм	12,5 ± 2,0	12,3 ± 2,2	0,009
	мм/м ²	6,7 ± 1,2	6,1 ± 1,1	< 0,001
Толщина задней стенки ЛЖ	мм	11,0 ± 1,4	10,9 ± 1,5	0,057
	мм/м ²	5,9 ± 0,8	5,4 ± 0,8	< 0,001
Масса миокарда	г	218,8 ± 54,4	223,9 ± 64,2	нд
	г/м ²	115,3 ± 26,1	109,7 ± 27,2	< 0,001
Фракция выброса ЛЖ	%	58,2 ± 6,7	59,2 ± 7,0	0,001
Размер асинергии	%	2,4 ± 7,2	5,0 ± 10,7	< 0,001
Признаки атеросклеротического поражения аорты	%	96,1	69,0	< 0,001
Митральная регургитация умеренно выраженная и более	%	48,8	7,0	< 0,001
Нарушение диастолической функции ЛЖ	%	72,6	57,1	< 0,001
Признаки рубцовых изменений в миокарде при эхокардиографии	%	6,1	13,0	< 0,001
Снижение сократительной функции ЛЖ	%	11,0	8,1	0,064
Нарушения сердечного ритма	%	50,7	31,0	< 0,001

Примечание: М ± SD — среднее ± среднее квадратичное отклонение; нд — статистически незначимые различия.

давность перенесённого инфаркта в группе пожилых, можно предположить, что пожилые больные без ГЗКС переживают всплеск агрессивности атеросклеротического процесса ещё в среднем возрасте. В предыдущих работах нами была выявлена независимая отрицательная связь возраста больных ИБС без ГЗКС с анамнестическим ИМ, что подтверждает более доброкачественное течение атеросклероза у пожилых больных ИБС без ГЗКС [5, 9]. Несмотря на более выраженные проявления заболевания, можно сказать, что угроза развития острых коронарных событий у пожилых больных со СС без ГЗКС ниже, чем у пациентов группы сравнения. Гипофункция ПЖ с большей давностью значимо чаще встречалась у пожилых пациентов, при этом гипертиреоз не был выявлен ни у одного из них. Частота гипотиреоза, по данным литературы, составляет 1,5–2% у

женщин и 0,2% — у мужчин; с возрастом она увеличивается [2], составляя среди лиц старше 60 лет 6% у женщин и 2,5% — у мужчин [13], по другим данным — от 6 до 12% [3]. В нашем исследовании частота выявления гипофункции ПЖ у пожилых больных оказалась ближе к последним цифрам. Довольно часто единственными проявлениями гипотиреоза являются нарушения сердечного ритма, и в нашем исследовании они чаще регистрировались в группе пожилых больных.

На сегодняшний день доказано, что манифестный, а также и умеренно выраженный субклинический гипотиреоз связан с увеличением частоты ИБС [21]. Несмотря на то, что гипотиреоз ведёт к брадикардии, он может ускорять прогрессирование ИБС [20] посредством различных механизмов: например, такие факто-

Таблица 4. Параметры, независимо связанные с возрастом пациентов с типичной СС напряжения без ГЗКС

Независимая переменная	Зависимые переменные	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Возраст до 65 лет / 65 лет и старше	Гипофункция ПЖ	1,75	1,13–2,71	0,013
	Класс недостаточности кровообращения по NYHA	1,64	1,27–2,10	< 0,001
	ФК стенокардии напряжения	1,42	1,12–1,80	0,004
	Индекс размера левого предсердия	1,25	1,18–1,33	< 0,001
	Индекс размера ПЖ	1,11	1,02–1,22	0,017
	Размер асинергии	0,96	0,94–0,98	< 0,001

ры риска, как АГ и дислипидемия у больных гипотиреозом встречаются чаще [13]. Кроме того, гипотиреоз может вести к системному воспалению, гипергомоцистемии, эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции, замедлению фибринолиза [13]. Как фактор риска ИБС гипотиреоз реализуется не только посредством дислипидемии, но и через микроциркуляторные нарушения, в том числе миокардиальную микровазальную дисфункцию [10, 26]. Исследования коронарного резерва подтвердили, что при гипотиреозе (как манифестном, так и субклиническом) нарушается миокардиальная микроциркуляция, причём через 6 месяцев после начала применения L-тироксина показатели её значимо улучшаются [22]. Выявленная нами независимая связь гипофункции ЩЖ с возрастом больных со СС без ГЗКС указывает на то, что у пожилого контингента гипофункция ЩЖ может провоцировать развитие микровазальной миокардиальной дисфункции, клинически проявляющееся как традиционная СС с ГЗКС. Нельзя говорить о том, что гипотиреоз в пожилом возрасте препятствует развитию атеросклероза крупных КА [3, 25], скорее гипофункция ЩЖ провоцирует развитие микровазальной миокардиальной дисфункции и ишемические нарушения на уровне миокарда (вероятно, более выраженные у пожилых больных), что клинически проявляется как значимый коронарный атеросклероз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из независимых предикторов отсутствия ГЗКС у пожилых больных с типичной СС (гипофункция ЩЖ, более высокие классы сердечной недостаточности и стенокардии напряжения, увеличение индексов размеров левого предсердия и ПЖ, меньший размер асинергии ЛЖ) самым высоким коэффициентом уравнения линейной регрессии был у гипофункции ЩЖ.

Ⓐ

Список литературы

1. Акчурина Р.С., Васюк Ю.А., Карпов Ю.А. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. 2008 г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008. Т. 7. № 6. Приложение 4.
2. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. М., 2000. 432 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М. 2007. 422 с.
4. Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Колунин Г.В. и др. «Регистр проведенных операций коронарной ангиографии». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620075, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 г.
5. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Зырянов И.П. и др. «Сравнительная характеристика больных ИБС среднего и пожилого возраста при отсутствии гемодинамически значимых стенозов эпикардиальных коронарных артерий». Сердце. 2010. Т. 3. № 9. С. 150–155.
6. Коржушко О.В. Гериатрические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. В: Чазов Е.И. (ред.) Болезни сердца и сосудов. М., 1992. Т. 4. С. 5–33.
7. Лупанов В.П. Кардиальный синдром Х. Справочник поликлинического врача. 2007. № 15. С. 15–18.
8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 2005. 344 с.
9. Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Пушкарев Г.С., Варшавчик М.В., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А. Гипофункция щитовидной железы как предиктор отсутствия значимых коронарных стенозов у пожилых больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Клиническая медицина. 2012. № 11. С. 34–39.
10. Baycan S., Erdogan D., Caliskan M. et al. Coronary flow reserve is impaired in subclinical hypothyroidism. Clin. Cardiol. 2007. Vol. 30. № 11. P. 562–566.
11. Bhatt A.B., Stone P.H. Current strategies for the prevention of angina in patients with stable coronary artery disease. Curr. Opin. Cardiol. 2006. Vol. 21. № 5. P. 492–502.
12. Bugiardini R., Manfredini O., De Ferrari G.M. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. Arch. Intern. Med. 2006. № 166. P. 1391–1395.
13. Cappola A.R., Ladenson P.W. Hypothyroidism and Atherosclerosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. № 6. P. 2438–2444.
14. Cohn P.F., Fox K.M., Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation. 2003. Vol. 108. № 10. P. 1263–1277.
15. Erbel R., Ge J., Bockisch A. et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. Eur. Heart. J. 1996. № 17. P. 880–889.
16. Humphries K.H., Pu A., Gao M. et al. Angina with "normal" coronary arteries: sex differences in outcomes. Am. Heart. J. 2008. Vol. 155. № 2. P. 375–381.
17. Johnson B.D., Kelsey S.F., Bairey Merz C.N. Clinical risk assessment in women: chest discomfort: report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. In: Shaw L.J., Redberg R.F., eds. Coronary Disease in Women: Evidence-Based Diagnosis and Treatment. NJ. 2003. P. 129–142.
18. Libby P., Bonow R.O., Zipes D.P. et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. USA, 2008. 2183 p.
19. Kaski J.C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). Circulation. 2004. № 109: 568–572.
20. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N. Engl. J. Med. 2001. № 344. P. 501–509.
21. McQuade C., Skugar 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. Vol. 21. № 8. P. 837–843.
22. Oflaz H., Kurt R., Sen F. et al. Coronary flow reserve after L-thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. Endocrine. 2007. № 32. P. 264–270.
23. Pepine C.J., Kerensky R.A., Lambert C.R. et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. № 3. P. 30–35.
24. Pries A.R., Habazettl H., Ambrosio G. et al. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. Cardiovasc. Res. 2008. Vol. 80. № 2. P. 165–174.
25. Squizzato A., Gerdes V.E., Brandjes D.P. et al. Thyroid Diseases and Cerebrovascular Disease. Stroke. 2005. Vol. 36. № 10. P. 2302–2310.
26. Traub-Weidinger T., Graf S., Beheshti M., Ofluoglu S., Zetting G., Khorsand A., Nekolla S.G., Kletter K., Dudczak R., Pirich C. Coronary vasoreactivity in subjects with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism before and after supplementation with thyroxine. Thyroid. 2012. Vol. 22. № 3. P. 245–251.
27. Yang E.H., Lerman A. Angina pectoris with a normal coronary angiogram. Herz. 2005. Vol. 30. № 1. P. 17–25.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.