

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.1:616.44

*А. Р. Волкова, С. В. Дора, М. И. Бадмаева, В. В. Дорофейков, В. И. Иванов,
И. Д. Есипович, В. Ю. Козулин, Д. А. Зверев, Е. Н. Гринева, Е. В. Шляхто*

**ВЫРАЖЕННОСТЬ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫМ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

В последние годы в медицинской литературе большое внимание уделяется дисфункции щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Установлено, что тиреоидные гормоны регулируют важнейшие этапы всех метаболических процессов в организме. Хорошо изучены эффекты гормонов щитовидной железы в клетках миокарда и сосудистой стенке [1–3]. Известно, что трийодтиронин (Т3) регулирует экспрессию гена и активность Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума миокардиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредует процессы сокращения и расслабления сердечной мышцы, влияет на периферическое сопротивление сосудов. Тиреоидные гормоны также регулируют экспрессию генов структурных белков миокарда [4].

При гипотиреозе, как правило, выявляют снижение сердечного выброса, диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка, повышение общего периферического сосудистого сопротивления, дисфункцию эндотелия [5–7]. Известно, что тиреоидные гормоны регулируют экспрессию гена рецептора аполипопротеина В (АРОВ) в гепатоцитах и опосредуют катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Установлено, что у больных гипотиреозом содержание атерогенных липидов обычно повышено [8, 9].

Для оценки функционального состояния щитовидной железы определяют уровень тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в сыворотке больных. Снижение уровня ТТГ указывает на тиреотоксикоз, а повышение концентрации ТТГ — на наличие гипотиреоза у больного. Под субклиническими нарушениями функции щитовидной железы понимают отклонение от нормы уровня ТТГ при нормальных значениях Т3 и Т4. Так, при субклиническом гипотиреозе ТТГ увеличен до 1–12 мМЕ/л, а уровень свободного тироксина остается в пределах нормы.

Недавно были опубликованы работы, посвященные изучению дисфункции щитовидной железы у больных метаболическим синдромом. Оказалось, что субклинический гипотиреоз выявляется у каждого 5–6-го пациента с метаболическим синдромом. Показано также, что повышение уровня ТТГ ассоциировано с показателями инсулинорезистентности. Возможно,

некоторое снижение функциональной активности щитовидной железы способствует развитию патологических изменений, лежащих в основе метаболического синдрома [9].

Лечебная тактика у больных манифестным гипотиреозом достаточно четко определена [5, 6, 10]. Такие пациенты должны пожизненно получать заместительную терапию тиреоидными гормонами. Лечебная тактика в отношении субклинических нарушений функции щитовидной железы до сих пор остается предметом дискуссий [4, 11]. Следует отметить, что частота выявления субклинического гипотиреоза среди больных старшего возраста составляет 12–20 %. Задача клинициста состоит в том, чтобы разумно соотнести возможную пользу и риск терапии тиреоидными гормонами, поскольку передозировки препарата трудно избежать [12, 13].

Сегодня особенно важно оценить вклад так называемой минимальной тиреоидной дисфункции в развитие и прогрессирование процессов атерогенеза [8, 14]. Сопоставление показателей функции щитовидной железы с результатами коронарографии у больных ИБС представляется наиболее целесообразным, так как данные коронарографии надежно отражают характер поражения коронарного русла [15, 16]. Оценивая результаты коронарографии, обычно учитывают количество пораженных артерий и наличие гемодинамически значимого стеноза (или процент сужения сосуда). К тяжелым поражениям относят стеноз основного ствола левой коронарной артерии, трехсосудистое поражение венечных артерий и наличие стенозов в них более 50 %.

Выраженные изменения сосудов коронарного русла обычно выявляются у больных с тяжелым течением ИБС и определяют плохой прогноз. Тяжесть атеросклеротических изменений, как правило, коррелирует с такими факторами риска ИБС, как гиперлипидемия, наследственность, курение, избыточный вес. Наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета у больного усугубляет патологический процесс.

За последние несколько лет в ряде работ было показано, что у больных гипотиреозом достоверно чаще встречается многососудистое поражение венечных артерий [17]. Вероятно, снижение функциональной активности щитовидной железы способствует индукции и прогрессированию ИБС. Поэтому изучение особенностей поражения коронарного русла у больных с различным функциональным состоянием щитовидной железы является актуальным и результаты таких исследований представляют интерес для широкого круга специалистов.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 863 больных ИБС. Всем больным проводилась коронарография по методике М. Judkins и соавт. (1993) диагностическими катетерами 7F (USCI Cordis). Контрастное вещество (омнипак) вводили в количестве от 5 до 10 мл в коронарные артерии. Съемка коронарных артерий проводилась с частотой 25 кадров в секунду на дигитальную установку NICOR (фирма «Siemens», Германия). Учитывали пол, возраст больных, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета. Изучали анамнез в отношении наследственности, курения, количества перенесенных инфарктов. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост (м²). Для оценки функционального состояния щитовидной железы у 451 больного был определен уровень ТТГ методом иммуноферментного анализа реагентами 3-го поколения.

Результаты исследования. В группе обследованных больных ИБС было 77,6 % мужчин и 22,4 % женщин. Средний возраст больных составил 56,85±0,29 года. Группы обследованных мужчин и женщин достоверно различались по ряду клинических признаков (табл. 1). По возрасту группы мужчин и женщин были сопоставимы. Как видно из представленных данных, женщины имели достоверно больший ИМТ и уровень ТТГ, кроме того, у женщин стаж курения и количество сигарет, выкуриваемых за день, были меньше.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели обследованных мужчин и женщин, больных ИБС

Признак	Мужчины	Женщины	<i>t</i>	<i>p</i>
Возраст (лет)	56,55±0,34	56,91±0,58	-0,567	0,571
ИМТ (кг/м ²)	27,05±0,58	28,42±0,30	-4,311	0,000
ТТГ (мМЕ/л)	2,12±0,89	3,14±0,37	-3,950	0,000
Курение (лет)	27,77±0,48	23,32±2,26	2,82	0,009
Количество сигарет в день	16,32±0,34	10,83±0,83	4,53	0,000

Группы мужчин и женщин различались также по встречаемости гемодинамически значимых стенозов основных коронарных артерий (табл. 2). Представленные результаты указывают на четкие различия по встречаемости гемодинамически значимых стенозов между мужчинами и женщинами. В группе обследованных мужчин и женщин сопоставимого возраста частота и степень поражения сосудов коронарного русла достоверно различались: у мужчин гемодинамически значимые стенозы выявлялись достоверно чаще и степень сужения сосудов была достоверно больше.

Таблица 2

Встречаемость (в %) гемодинамически значимых стенозов у мужчин и женщин, больных ИБС

Сосуд (бассейн артерии)	Мужчины (<i>n</i> = 664)	Женщины (<i>n</i> = 195)	<i>p</i>
Ствол ЛКА	17,8	9,2	0,005
ПМЖВ	77,1	54,9	0,000
ОВ	61,0	38,0	0,000
ПКА	64,6	43,6	0,028

Нами были выявлены положительные корреляционные связи между таким показателем, как стеноз основных коронарных артерий, и рядом факторов: курение, пол, возраст, наличие инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и сахарного диабета в анамнезе. Поражение основных коронарных артерий чаще выявлялось у мужчин, чем у женщин ($p < 0,0001$), зависело от возраста ($r = 0,2$; $p = 0,000$). Кроме того, у курящих пациентов поражение основных коронарных артерий выявлялось чаще, чем у некурящих ($p = 0,0000$).

У больных с уровнем ТТГ больше 4,0 мМЕ/л (т. е. у больных субклиническим гипотиреозом) многососудистое поражение венечных артерий отмечалось достоверно чаще, чем у больных с нормальным значением ТТГ ($p < 0,04$).

Среди обследованных мужчин 74,3 % больных перенесли ИМ, а среди женщин у 42,6 % был ИМ в анамнезе. Больные сахарным диабетом и гипертонической болезнью в большинстве своем имели многососудистый характер поражений коронарных артерий ($p=0,02$ и $p=0,008$ соответственно).

По количеству пораженных сосудов пациенты распределились следующим образом: больные без гемодинамически значимых стенозов — 16,1 % ($n = 139$); больные с поражением одного сосуда — 20,5 % ($n = 177$); больные, имеющие поражение двух сосудов, 23,1 % ($n = 99$); больные с поражением всех трех основных коронарных артерий — 40,3 % ($n = 348$).

Следует отметить довольно большой процент больных с многососудистым поражением венечных артерий. Возможно, это связано с тем, что у обследованных нами пациентов

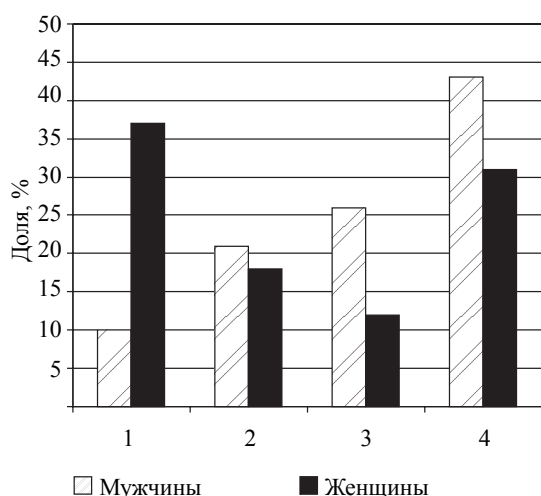


Рис. 1. Доля мужчин и женщин в зависимости от количества пораженных сосудов

По оси абсцисс: 1 — больные без гемодинамически значимых стенозов; 2 — больные с поражением одного сосуда; 3 — больные с поражением двух сосудов; 4 — больные с трехсосудистым поражением коронарных артерий.

отмечалось тяжелое течение ИБС и в последующем решался вопрос о хирургической реваскуляризации миокарда.

При анализе количества пораженных сосудов у мужчин и женщин оказалось, что у мужчин многососудистое поражение выявлялось достоверно чаще. По мере увеличения количества поврежденных сосудов доля мужчин увеличивалась, а доля женщин уменьшалась (рис. 1).

У 451 больного был проанализирован уровень ТТГ. Данный показатель, как известно, надежно отражает функциональное состояние щитовидной железы. У 9,5 % больных уровень ТТГ в сыворотке крови оказался выше нормы, т. е. более 4,0 мМЕ/л, и в среднем составил $7,1 \pm 0,69$ мМЕ/л. Уровень свободного тироксина у этих больных был в пределах нормальных значений. У 5,8 % больных уровень ТТГ был менее 0,5 мМЕ/л, а уровень свободного тироксина и трийодтиро-

нина — в норме. Таким образом, у 15,3 % больных были выявлены скрытые нарушения функции щитовидной железы: субклинический гипотиреоз и тиреотоксикоз.

ТТГ был достоверно выше у женщин (ТТГ $3,15 \pm 0,36$ мМЕ/л), чем у мужчин ($2,11 \pm 0,08$ мМЕ/л) ($p = 0,000$). Субклинический гипотиреоз выявлен у 15,8 % обследованных женщин и у 6,7 % мужчин. Установлена положительная корреляционная связь между ТТГ и индексом массы тела больных ($r = 0,13$; $p = 0,008$), т. е. по мере возрастания уровня ТТГ увеличивался вес пациентов. Уровень ТТГ также коррелировал с возрастом в группе обследованных женщин ($r = 0,14$; $p = 0,04$), пациентки с гипотиреозом в среднем были на пять лет старше женщин с нормальной функцией щитовидной железы.

Для сопоставления функционального состояния щитовидной железы с данными коронарографии все больные были разделены на 4 группы по уровню ТТГ: первая группа — уровень ТТГ в сыворотке крови $< 0,5$ мМЕ/л, что характерно для субклинического тиреотоксикоза; вторая группа — ТТГ от 0,5 до 2,5 мМЕ/л, что соответствует нормальному значению; третья группа — ТТГ от 2,5 до 4,0 мМЕ/л, что принято считать пограничным уровнем ТТГ; четвертая группа — ТТГ $> 4,0$ мМЕ/л, что соответствует субклиническому гипотиреозу.

Анализируя вклад тиреоидной дисфункции в развитие и прогрессирование ИБС, мы сопоставили различные концентрации ТТГ с поражением основных коронарных артерий. Оказалось, что частота поражения ствола левой коронарной артерии закономерно увеличивалась по мере возрастания уровня ТТГ (рис. 2).

У больных гипотиреозом (ТТГ $> 4,0$ мМЕ/л) поражение ствола левой коронарной артерии было обнаружено у трети больных (38 %), в то время как у больных с нормальным значением ТТГ поражение ствола выявляли в два раза реже (19,3 %) ($p = 0,040$). У больных гипотиреозом многососудистое поражение коронарных артерий также

выявлялось достоверно чаще ($p = 0,041$). Как указано выше, трехсосудистое поражение венечных артерий и стеноз ствола левой коронарной артерии относят к тяжелым изменениям коронарного русла. Таким образом, по результатам обследования нашей группы больных можно сказать, что гипотиреоз, возможно, вносит определенный вклад в атеросклероз коронарных артерий.

Среди обследованных больных 16,2 % имели сахарный диабет: 14,2 % мужчин и 20,5 % женщин. Это были больные сахарным диабетом типа 2; на момент поступления в клинику у всех больных была достигнута нормогликемия. Больные диабетом получали терапию диетой и пероральными сахароснижающими препаратами, часть больных получали терапию небольшими дозами инсулина в качестве подготовки к оперативному вмешательству.

Анализ коронарограмм у больных сахарным диабетом показал, что 13,6 % больных не имели гемодинамически значимых стенозов; 19,3 % имели однососудистое поражение; у 22,9 % было два пораженных сосуда; у 44,1 % больных выявлено трехсосудистое поражение венечных артерий. Другими словами, при анализе группы больных сахарным диабетом сохранялись те же закономерности, что и в общей группе больных.

Обсуждение. Известно, что субклинические нарушения функции щитовидной железы выявляются достаточно часто, особенно у лиц старшего возраста. Введение в клиническую практику высокочувствительных методик для определения уровня ТТГ и доступность исследования позволяют клиницистам достаточно глубоко и всесторонне изучать проблему ИБС с учетом функционального состояния щитовидной железы. По результатам обследования нашей группы больных ИБС субклинические нарушения функции щитовидной железы были обнаружены у 15,3 % больных, т. е. у каждого седьмого пациента.

Субклинический гипотиреоз был выявлен у 15,8 % обследованных женщин и у 6,7 % мужчин. Эти результаты подтверждают необходимость определения уровня ТТГ у больных ИБС. Подобные цифры приводятся авторами крупных зарубежных исследований. Так, в Роттердамском исследовании субклинический гипотиреоз выявлен у 11 % женщин старше 60 лет и ассоциирован с ИМ и атеросклерозом аорты. Клиническая значимость субклинических нарушений функции щитовидной железы до сих пор оспаривается, однако большинство исследователей указывают на наличие связи между дисфункцией щитовидной железы и тяжестью течения ИБС.

Сопоставление различных концентраций ТТГ с данными коронарографии представляется нам наиболее целесообразным, поскольку результаты коронарографии отражают тяжесть атеросклеротических изменений венечных артерий. Таких исследований опубликовано не много.

В нашем исследовании у больных гипотиреозом (ТТГ более 4,0 мМЕ/л) чаще выявлялись тяжелые поражения коронарных сосудов: поражения ствола левой коронарной артерии и трехсосудистое поражение. Эти данные представляются наиболее ценными.

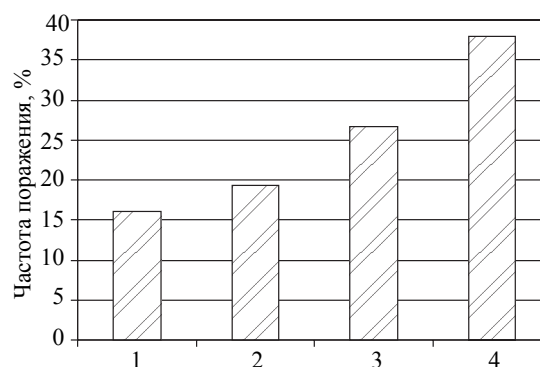


Рис. 2. Частота поражения ствола левой коронарной артерии у больных ИБС в зависимости от уровня ТТГ
По оси абсцисс — группы больных с уровнем ТТГ:
1 — <0,5 мМЕ/л; 2 — от 0,5 до 2,5 мМЕ/л; 3 — от 2,5 до 4,0 мМЕ/л; 4 — более 4,0 мМЕ/л.

Очевидно, что субклинический гипотиреоз вносит определенный вклад в развитие и прогрессирование ИБС. В остальном полученные результаты согласуются с имеющимися представлениями о факторах риска ИБС. Наиболее тяжелые проявления коронарного атеросклероза отмечались у мужчин, у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. У курильщиков изменения в коронарных артериях были наиболее выраженными.

Обобщая представленные данные, можно сделать следующие выводы.

По результатам анализа данных коронарографии у больных ИБС тяжелые поражения сосудов коронарного русла чаще выявлялись у мужчин, у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Результаты данного исследования показали, что у больных ишемической болезнью сердца часто отмечаются субклинические нарушения функции щитовидной железы (15,3 %). При этом субклинический гипотиреоз был установлен у 15,8 % женщин и у 6,7 % мужчин.

По мере возрастания уровня ТТГ увеличивалась частота поражений основного ствола левой коронарной артерии и многососудистых поражений коронарного русла. В связи с этим представляется целесообразным у всех больных ишемической болезнью сердца определять уровень тиреотропного гормона гипофиза.

Summary

Volkova A.R., Dora S.V., Badmaeva M.I., Dorofeikov V.V., Ivanov V.I., Esipovich I.D., Kozulin V.U., Zverev D.A., Grineva E.N., Shlyakhto E.V. Severity of coronary atherosclerosis in patients with different TSH levels.

Subclinical hypothyroidism (SH) very frequently occurs among elderly population. Even mild thyroid failure can promote the development and progression of heart ischemic disease. The results of coronarography (CG) reflect severe coronary atherosclerosis. It seems to be very important to compare the results of CG with TSH level of heart ischemic disease patients. Methods: 489 patients participated in our study. CG was performed for all patients. We studied the age, a gender, a body mass index of patients, their smoking history, genetic predisposition. Fasting blood samples were taken for measuring TSH level. Results: SH was revealed in 15,8 % of women and 6,7 % of men. Multivessel damage of coronary vessels correlated with man's gender, age, duration of smoking, genetic predisposition, hypertension and diabetes mellitus and TSH level is more than 4,0 IU/l ($p = 0,041$, $r = 0,172$). The trunkal damage of left coronary artery was also associated with elevation of TSH level. In patients with SH the trunkal damage was revealed in 38 % of cases, when in patients with normal TSH level only in 19,3 %. Conclusion: In heart ischemic disease patients the SH was associated with woman's gender, elevation of BMI and severity of coronary atherosclerosis.

Key words: subclinical hypothyroidism, ischemic heart disease.

Литература

1. Браверман Л. И. Болезни щитовидной железы. М.: Медицина, 2000.
2. Cooper D. S. Subclinical hypothyroidism // Clin. Pract. 2001. Vol. 345. P. 260–265.
3. Kahaly G. J., Dillmann W. H. Thyroid hormone action in the heart // Endocr. Rev. 2005. Vol. 26. № 5. P. 704–728.
4. Ito M., Arishima T., Kudo T. et al. Effect of Levo-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypothyroid Patients // Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. № 2. P. 608–611.
5. Rodondi N., Newman A. B., Vittinghoff E. et al. Subclinical hypothyroidism and risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. № 21. P. 2460–2466.
6. Rodondi N., Aujesky D., Vittinghoff E. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis // Amer. J. Med. 2006. Vol. 119. № 7. P. 541–551.
7. Walsh J. P., Bremner A. P., Bulsara M. K. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. № 21. P. 2467–2472.
8. Auer J., Berent R., Weber T. et al. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis // Clin. Cardiol. Vol. 26. № 12. P. 569–573.

9. *Michalaki M. A., Vagenakis A. G., Leonardou A. S.* Thyroid function in humans with morbid obesity // *Thyroid*. 2006. Vol. 16. № 1. P. 73–78.
10. *Helfand M.* Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U. S. preventive services task force // *Clin. Guidelines*. 2004. Vol. 140. № 2. P. 128–141.
11. *Razvi S., Ingoe L., Keeka G.* The Beneficial Effect of L-Thyroxine on Cardiovascular Risk Factors, Endothelial Function, and Quality of Life in Subclinical Hypothyroidism: Randomized, Crossover Trial // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2007. Vol. 92. № 5. P. 1715–1723.
12. *Фадеев В. В., Мельниченко Г. А.* Гипотиреоз: Руководство для врачей. М., 2002.
13. *Surks M. I., Ortiz E., Daniels G. H. et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA*. 2004. Vol. 291. № 2. P. 228–238.
14. *Hak A. E., Pols H. A., Visser T. J.* Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132. P. 270–278.
15. *Scanlon P. J., Faxon D. P., Audet A. M. et al.* ACC/AHA guidelines for coronary angiography // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 33. P. 1756–1824.
16. *Weissman N. J., Adelman G. A.* Cardiac Imaging secrets. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2003.
17. *Tunbridge W. M., Evered D. C., Hall R. et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1977. № 7. P. 481–493.

Статья принята к печати 21 мая 2008 г.