DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-53-61 УДК 616.441-008.64:[616.12-008:616.153.915]

А.В. Николаева*[1], Л.Т. Пименов[1], В.Г. Суфиянов[2], М.В. Дударев[1]

[1] — ФГБУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия
[2] — ФГБОУ ВО «Ижевский государственный технический университет имени М.Т. Калашникова», Ижевск, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННИХ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

A.V. Nikolaeva*[1], L.T. Pimenov [1], V.G. Sufiyanov [2], M.V. Dudarev [1]

[1] — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia
[2] — Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kalashnikov Izhevsk State Technical University», Izhevsk, Russia

Risk Factors Promoting Early Cardiovascular Structure Disorders in Patients with Primary Hypothyroidism

Резюме

Цель. Выявление факторов, способствующих развитию ранних структурных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов первичным гипотиреозом в зависимости от компенсации заболевания. **Материалы и методы.** Обследовано 163 женщины с первичным гипотиреозом в возрасте 62 [55;67] лет, которые были разделены на группы: 1 группа — 54 пациентки в возрасте 62,0 [57;68] лет с субкомпенсированным заболеванием, 2 группа — 15 пациенток в возрасте 59 [53;66] лет с некомпенсированным заболеванием и 3 группа — 94 пациентки в возрасте 63 [53;66] лет с компенсированным гипотиреозом. Всем пациенткам выполнено физикальное обследование, трансторакальная эхокардиография, оценка продольной сократительной функции левого желудочка методом «speckle tracking», оценка функции эндотелия, липидного профиля. Проводился регресионный анализ с использованием в качестве предикторов тиреотропного гормона, свободного Т4, возраста, давности заболевания, причины гипотиреоза, наличия менопаузы и натурального логарифма тиреотропного гормона, а в качестве зависимых переменных — ряда параметров состояния сердца и липидного обмена. **Результаты.** При проведении математического моделирования показано, что наибольшее значение в процессах ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов первичным гипотиреозом имеет сочетание таких параметров, как возраст, давность заболевания и уровень тиреотропного гормона. В то же время, значимое влияние на показатель величины комплекса интима медиа оказывает только возраст. **Заключение.** Модифицируемыми факторами, определяющими ремоделирование левого желудочка, морфофункциональное состояние стенки сосудов у пациентов гипотиреозом, являются индекс массы тела и уровень тиреотропного гормона, а немодифицируемыми — возраст и давность заболевания.

Ключевые слова: *первичный гипотиреоз, модель поражения сердца, ремоделирование левого желудочка, липидный обмен*

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2021 г.

Принята к публикации 06.12.2021 г.

Для цитирования: Николаева А.В., Пименов Л.Т., Суфиянов В.Г. и др. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННИХ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 53-61. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-53-61

*Контакты: Алла Витальевна Николаева, e-mail: allavn@inbox.ru
*Contacts: Alla V. Nikolaeva, e-mail: allavn@inbox.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4162-5416

Abstract

Objective. To develop the pattern of early cardiovascular disorders in patients with primary hypothyroidism based on the analysis of relationship between patient's thyroid status and some functional cardiovascular parameters depending on compensation status. **Materials and methods.** The examination of 163 women aged 62 [55;67] years with primary hypothyroidism was performed. The patients were divided into groups: 1 group included 54 patients aged 62.0 [57;68] years with subcompensated disease, 2 group consisted of 15 patients aged 59 [53;66] years with non-compensated disease and 3 group included 94 patients aged 63 [53;66] years with compensated hypothyroidism. Physical examination, transthoracic echocardiography, assessment of global left ventricle longitudinal strain by speckle tracking method, endothelial function and laboratory tests were performed to all patients. Regression analysis using thyroid stimulating hormone, free T4, age, duration of the disease, cause of hypothyroidism, menopause presence and natural thyroid stimulating hormone logarithm as predictors and some cardiovascular parameters of heart condition and lipid metabolism as dependent valuables was made. **Results.** Mathematic modeling demonstrated that the combination such factors as age, duration of disease and thyroid stimulating hormone level is the most important in left ventricle remodeling processes. However, the age only has significant influence on intima media thickness. **Conclusion.** Left ventricle remodeling, morphologic functional status of blood vessel wall and decrease of glomerular filtration rate are basically determined by such modified and non-modified factors as body mass index, age, duration of hypothyroidism and thyroid stimulating hormone level.

Key words: *primary hypothyroidism, heart disorder pattern, left ventricle remodeling, lipid metabolism*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 06.12.2021

For citation: Nikolaeva A.V., Pimenov L.T., Sufiyanov V.G. et al. Risk Factors Promoting Early Cardiovascular Structure Disorders in Patients with Primary Hypothyroidism. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 53-61. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-53-61

АГ — артериальная гипертензия, ВКИМ — величина комплекса интима медиа, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ОХС — общий холестерин, ПА — плечевая артерия, ПДРГ — прирост диаметра артерии в пробе с реактивной гиперемией, САД — систолическое артериальное давление, Св.Т4 — свободный Т4, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности, ФИ — фракция изгнания, GLPS AVRG — усреднённая глобальная пиковая систолическая деформация, Me — медиана, Q1 — 25-й процентиль, Q3 — 75-й процентиль

Болезни системы кровообращения являются основной причиной смерти не только в Российской Федерации, но и во всем мире [1]. В последние годы, наряду с уже хорошо известными факторами риска (курение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия и т.д.), изучается роль других возможных факторов, влияющих на развитие и прогрессирование патологии сердечно-сосудистой системы [1]. Одним из факторов риска может выступать тиреоидная недостаточность. Мнения о том, является ли первичный гипотиреоз фактором риска развития сердечно-сосудистых явлений, до сих пор различны. Особенно много дискуссий вызывает значение субклинического гипотиреоза в качестве предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что, вероятно, связано с тем, что такое влияние чаще всего оценивается по суррогатным маркерам, например, нарушению липидного обмена, эндотелиальной дисфункции, повышению жесткости сосудистой стенки и сердечной деятельности [2-4].

Результаты некоторых наблюдательных исследований поддержали гипотезу, что гипотиреоз ускоряет течение атеросклероза коронарных артерий [4]. Однако, по данным ряда авторов, субклинический гипотиреоз связан с повышенным риском сердечной недостаточности, но не с риском ишемической болезни сердца или атеросклерозом периферических сосудов, и нормализация ТТГ (тиреотропного гормона) у пожилых лиц не оказывает значимых изменений на толщину интимы медиа и проявления атеросклероза сонных артерий [5].

В течение последних десятилетий была продемонстрирована роль гипотиреоза в формировании дисфункции сосудистого эндотелия, в также связь между дефицитом тиреоидных гормонов и развитием АГ и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [3-5].

Ряд авторов описывают умеренное повышение уровней триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными лицами [5]. С другой стороны, популяционное исследование, включавшее 1350 участников, не показало изменений среднего уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с субклиническим гипотиреозом в сравнении с эутиреоидными субъектами даже после коррекции по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) [6]. Однако, в этом же исследовании было выявлено, что средние уровни ТТГ были выше у лиц с дислипидемией, что указывает на взаимосвязь между ТТГ и ОХС, а также ТТГ и ХС ЛПНП у женщин с избыточной массой тела [6].

Данные об влиянии заместительной терапии на сердечно-сосудистую систему у пациентов с различными формами гипотиреоза также неоднозначны. В ряде исследований продемонстрировано, что назначение

левотироксина пациентам с субклиническим гипотиреозом приводит к достоверному снижению уровней ОХС и ХС ЛПНП [5]. Другие авторы показывают, что у пациентов в возрасте старше 80 лет с первичным гипотиреозом и сердечной недостаточностью заместительная терапия левотироксином увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности [7]. Отсутствуют данные, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени компенсации заболевания.

Цель работы: установить ведущие факторы риска формирования структурных изменений сердца и сосудов у пациентов первичным гипотиреозом в зависимости от его компенсации.

Материалы и методы

Обследовано 163 женщины с первичным гипотиреозом (диагностированным в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, 2021), причиной которого явился аутоиммунный тиреоидит у 104 (63,2%) пациентов (в 1-й группе — у 39 (72,2%), во 2-й группе — у 11 (73,3%) и в 3-й группе — у 64 (68,0%)), послеоперационный гипотиреоз — у 54 (33%) (у 15 (27,8%), у 4 (26,7%) и 29 (31,6%) соответственно) и диффузный зоб — в 3 (1,8%) случаях (у 3 (3,19%) только в 1-й группе).

Исследование представляет собой открытое, проспективное исследование, включающее три группы. Критериями включения в исследование явились согласие на участие в обследовании, наличие субкомпенсированного, некомпенсированного или компенсированного первичного гипотиреоза, возраст старше 18 лет, женский пол. Критерии невключения представляли собой наличие онкологических, системных заболеваний, декомпенсированной сердечной и легочной недостаточности, сахарного диабета. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии.

Все 163 пациентки, соответствующие критериям включения и невключения, были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 54 пациентки в возрасте 62,0 [57;68] лет с субкомпенсированным гипотиреозом (уровень ТТГ более 4,0 мкМЕ/л, свободный Т4 (св. Т4) более 10 пмоль/л), во 2-ю группу — 15 пациенток в возрасте 59 [53;66] лет с некомпенсированным гипотиреозом (ТТГ более 10 мкМЕ/л, св. Т4 менее 10 пмоль/л и в 3-ю группу — 94 пациентки в возрасте 63 [53;66] лет с компенсированным на фоне заместительной терапии левотироксином заболеванием (ТТГ более 4 мкМЕ/л и св. Т4 более 10 пмоль/л) [2]. Все пациентки принимали препараты левотироксина. Менопаузальную гормональную терапию пациентки не получали.

При оценке сопутствующей терапии выявлено, что пациентам во всех обследованных группах практически не назначались статины, бета-блокаторы достоверно чаще были назначены в группе пациентов с декомпенсированным гипотиреозом, тогда как доля пациентов, получающих терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина 2, антагонистами кальция, диуретиками и комбинированную терапию существенно не различалась в 1-й, 2-й и 3-й группах (таблица 4).

Всем пациентам было проведено комплексное общеклиническое обследование с подсчетом ИМТ, определение ОХ, ТГ, ХС ЛПНП и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина, не относящегося к холестерину липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП). Трансторакальная эхокардиография проводилась в соответствии с рекомендациями Европейской и Американской ассоциации эхокардиографии на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решёткой и частотой сканирования 1.5-4.3 МГц [8]. Рассчитывалась относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ), фракция изгнания (ФИ) по Simpson, масса миокарда ЛЖ (согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии, ASE, 2016), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Продольная систолическая деформация (Longitudinal Strain) ЛЖ оценивалась с использованием интегрированной в ультразвуковом сканере рабочей станции ECHOPAC версии BT-08 в приложении автоматизированного создания функциональных изображений. Работа программы основана на технологии Speckle Tracking (отслеживание пятна). В качестве показателя глобальной продольной систолической функции ЛЖ рассматривалась усреднённая глобальная пиковая систолическая деформация (GLPS AVRG) [9]. Функцию эндотелия оценивали методом допплеровского сканирования плечевой артерии (ПА) на аппарате Esaote MyLab 70 (Италия) ультразвуком в покое и при реактивной гиперемии после трехминутного пережатия сосудов плеча манжеткой. Поток-зависимую дилатацию рассчитывали как отношение изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру. Нормальным показателем при проведении пробы с реактивной гиперемией считался прирост диаметра артерии на 10% и более (ПДРГ). Также определяли величину комплекса интима медиа (ВКИМ) [10].

Статистическая обработка проведена с помощью программ MS Excel, STATISTICA 10.0 Statsoft и RStudio с использованием непараметрических критериев. Для описания количественных признаков в группе вычисляли медиану, 1-й и 3-й процентили (Me [1Q; 3Q]). Для сравнения независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни и критерий Краскелла-Уоллиса для множественных сравнений. Непараметрический корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициент корреляции Спирмена. Вывод о статистической значимости делали при $p < 0,05$.

Регрессионный анализ проводился в статистическом пакете RStudio на основе стандартной библиотеки «stats». Методом перебора всех возможных комбинаций факторов были построены линейные и квадратичные модели.

Таблица 1. *Исследуемые факторы, предположительно оказывающие влияние на сердечно-сосудистую систему у больных гипотиреозом*
Table 1. *The Factors Probable Affected Cardiovacular System in Patients with Hypothyroidism*

Обозначение/ Symbol	Название/ Name
X_1	ТТГ/ TSH
X_2	Св.Т4/ fT4
X_3	Возраст/ Age
X_4	Давность/ Duration
X_5	Диагноз/ Diagnosis
X_6	Наличие менопаузы/ Menopause
$X_8 = ln\ X_1$	ТТГ_ln/ TSH_ln

Примечание: ТТГ — тиреотропный гормон, св.Т4 — свободный тироксин, ТТГ_ln — линейный логарифм тиреотропного гормона
Note: TSH — thyroid stimulating hormone, fT4 — free L-thyroxine, TSH_ln — linear logarithm of thyroid stimulating hormone

Таблица 2. *Зависимые переменные, изученные у больных гипотиреозом*
Table 2. *Dependent Variables Studied in Patients with Hypothyroidism*

Обозначение/ Symbol	Название/ Name	R^2_{adj}	*p*-значение/ p-value
Y_1	Прирост диаметра в пробе с реактивной гиперемией/ Diameter increase in reactive hyperemia test	0,338	<0,001
Y_2	ОХС/ Total cholesterol	0,118	0,007
Y_3	ТГ/ Triglycerides	0,001	0,277
Y_4	ХС ЛПНП/ Cholesterol LDL	0,123	0,003
Y_5	ХС ЛПВП/ Cholesterol HDL	0,050	0,042
Y_6	ХС-неЛПВП/ Cholesterol non-HDL	0,040	0,044
Y_7	СКФ/ Glomerular filtration rate	0,241	<0,001
Y_8	ИМТ/ Body mass index	0,049	0,023
Y_9	GLPS AVRG	0,064	0,024
Y_{10}	ОТС/ Relative wall thickness	0,099	<0,001
Y_{11}	ИММЛЖ/ Left ventricular mass index	0,513	<0,001
Y_{12}	ВКИМ/ Complex intima media value	0,306	<0,001

Примечание: ОХС-общий холестерин, ТГ-триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности, ИМТ — индекс массы тела, GLPS AVRG — глобальная продольная сократительная способность миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ВКИМ — величина комплекса интима-медиа
Note: GLPS AVRG — global left ventricle longitudinal strain average

После построения квадратичных моделей, незначимые взаимодействия исключались пошаговым методом. При проведении регрессионного анализа в качестве показателей, предположительно оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему, были взяты факторы, представленные в таблице 1 и обозначенные как X_i, $i=\overline{1,7}$. В качестве зависимых переменных (откликов) использовались следующие показатели, представленные в таблице 2 и обозначенные как Y_i, $i=\overline{1,11}$. Качество моделей определялось по исправленному коэффициенту детерминации R^2_{adj} и чем ближе значение R^2_{adj}, к 1, тем более адекватно модель описывала зависимость между откликом и факторами. С помощью R^2_{adj} также судили о доле вариации отклика, объясняемой исследуемыми факторами [11].

Результаты

Сравнительная клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 3. Средний возраст обследованных пациенток составил 62 [55;67] года, значимых отличий между группами выявлено не было. Давность заболевания в среднем составила 5 [1;13] лет, пациенты с компенсированным гипотиреозом болели достоверно дольше, чем пациенты в других группах. Средняя доза левотироксина была 50 [50;100] мкг, причем дозировка левотироксина в группе компенсированного и субкомпенсированного гипотиреоза значимо отличалась. Несмотря на отсутствие компенсации, пациентки 2-й группы принимали достаточно высокую дозу левотироксина (таблица 3). Определить причины и длительность декомпенсации или субкомпенсации не представляется возможным, поскольку пациентки 1-й и 2-й групп обследовались нерегулярно и периодически пропускали прием препаратов.

ИМТ у обследованных пациентов в среднем составил 29,14 [25,2; 32,9] кг/м^2, в группе некомпенсированного гипотиреоза масса тела была значимо выше, чем в остальных группах. Среди обследованных пациентов у 71 (43,5%) было выявлено ожирение 1 степени и выше, у 49 (30,0%) пациентов — избыточная масса тела, различия по частоте встречаемости ожирения и избыточной массы тела между группами не значимы (таблица 4).

Средние значения офисного систолического артериального давления (САД) составили 140 [130; 159] мм рт.ст., диастолического (ДАД) — 85 [80, 92] мм рт.ст., однако от компенсации заболевания уровень артериального давления не зависел.

В целом, АГ была выявлена у 114 (69,9%) у обследованных пациенток, причем, значимых различий между группами по этому показателю не было. У 92 (56,4%) пациентов АГ отмечалась до развития первичного гипотиреоза.

Таблица 3. *Клинико-демографические характеристики обследованных больных*
Table 3. *Clinical and Demographic Characteristics of Examined Patients*

Показатель/ Parameter	Вся выборка/ All sample (n=189)	Группа 1/ Group 1 (n=70)	Группа 2/ Group 2 (n=25)	Группа 3/ Group 3 (n=94)	Критерий Краскелла-Уоллиса, H, p	Значение p/ p-value
Возраст, годы/ Age, years	62[55;67]	62,0[57;68]	59[53;66]	63[53;66]	1,4 p=0,49	p_{12}=0,15 p_{13}=0,9 p_{23}=0,2
Давность, годы/ Duration, years	5 [1;13]	4 [1;10]	5[0,4;10]	8,0 [4;15]	9,2 p=0,001	p_{12}=0,33 p_{13}=0,02 p_{23}=0,014
Доза левотироксина, мкг/ Levothyroxine dose, µg	50 [50;100]	50 [50;75]	75 [50;100]	50 [50;100]	8,3 p=0,01	p_{12}=0,1 p_{13}=0,006 p_{23}=0,8
Тиреотропный гормон, мМед/л/ Thyroid stimulating hormone, mIU/L	4,1 [1,97;9,1]	8 [5,06;10,6]	30 [17,9;44,0]	1,96 [0,74;2,8]	117,73 p=0,000	p_{12}=0,0001 p_{13}=0,0001 p_{23}=0,0001
Свободный Т4, пмоль/л/ Free T4, pM/L	13,6 [11,2;16,0]	13,8 [11,2;17,5]	7,9 [6,5;10,2]	14,4 [13,1;17,2]	19,59 p=0,0001	p_{12}=0,0002 p_{13}=0,05 p_{23}=0,001
Индекс массы тела, кг/м^2/ Body mass index kg/m^2	29,14 [25,2;32,9]	29,3 [25,0;32,8]	35,17 [26,9;38,9]	28,6 [25,9;32,7]	5,4 p=0,05	p_{12}=0,003 p_{13}=0,85 p_{23}=0,0006
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст./ Systolic blood pressure, mm Hg	140 [130; 159]	140,0 [127;157]	140,0 [120; 165]	144,5 [132; 160]	1,57 p=0,45	p_{12}=0,95 p_{13}=0,43 p_{23}=0,69
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст./ Dyastolic blood pressure, mm Hg	85 [80, 92]	80,0 [77; 90]	90 [80; 94]	83,5 [75; 92]	2,6 p=0,26	p_{12}=0,95 p_{13}=0,43 p_{23}=0,69

Примечание: p_{12}, p_{13}, p_{23} — *p*-значение — достоверность различия средних между соответствующими группами
Note: p_{12}, p_{13}, p_{23} — *p*-values– significant differences between respective groups

Таблица 4. *Качественные показатели в обследованных группах*
Table 4. *Qualitative characteristics in examined groups*

Показатель/ Parameter	Вся выборка/ Total sample n=163	Группа 1/ Group 1 n=54	Группа 2/ Group 2 n=15	Группа 3/ Group 3 n=94	Хи-квадрат, значение *p*/ Chi-square, p-value
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension (n, %)	114 (69,9%)	36 (66,6%)	9 (60%)	69 (73,4%)	χ^2 12=0,23, p12=0,63 $\chi^2$13=0,76, p13=0,38 χ^2 23=1,14, p23=0,28
Ожирение/ Obesity (n, %)	71 (43,5;)	22 (40,7%)	9 (60%)	40 (42,5%)	χ^2 12=1,76, p12=0,18 $\chi^2$13=0,05, p13=0,83 χ^2 23=1,76, p23=0,18
Избыточная масса тела/ Overweight (n, %)	49 (30,0%)	13 (24,07%)	6 (40%)	30 (31,9%)	χ^2 12=1,49, p12=0,22 $\chi^2$13=1,02, p13=0,31 χ^2 23=0,38, p23=0,53
Стенокардия напряжения / Angina (n, %)	55 (33,7%)	21 (38,8%)	5 (33,3%)	29 (30,8%)	χ^2 12=1,24, p12=0,26 $\chi^2$13=1,02, p13=0,31 χ^2 23=0,04, p23=0,84
Инфаркт миокарда в анамнезе/ History of myocardial infarction (n, %)	7 (4,3%)	3 (5,5%)	0 (0%)	4 (4,2%)	χ^2 12=0,87, p12=0,35 $\chi^2$13=0,13, p13=0,72 χ^2 23=0,66, p23=0,41
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе/ History of Stroke (n, %)	8 (4,9%)	4 (7,4%)	0)0%)	4 (4,2%)	χ^2 12=1,18, p12=0,27 $\chi^2$13=0,67, p13=0,41 χ^2 23=0,66, p23=0,41

Примечание: χ^2 12, χ^2 13, χ^2 23 — значения хи-квадрат между соответствующими группами, p_{12}, p_{13}, p_{23} — *p*-значение — достоверность различий между соответствующими группами
Note: χ^2 12, χ^2 13, χ^2 23 — Chi-square values between respective groups, p_{12}, p_{13}, p_{23} — p-values– significant differences between respective groups

Таблица 5. *Показатели липидного профиля у обследованных больных*
Table 5. *Lipid Parameters in Examined Patients*

Показатель/ Parameter	Вся выборка/ All sample	Группа 1/ Group 1	Группа 2/ Group 2	Группа 3/ Group 3	Критерий Краскелла-Уоллиса/ Kraskell-Wallis test, H, p	Значение *p*/ p-values
ОХС ммоль/л/ Total cholesterol, mM/L	6,1 [5,4;7,0]	6,05 [5,3;6,9]	7,1 [6,0; 8,5]	6,1 [5,4;6.7]	4,26, p=0,23	p_{12} = 0,16 p_{13}=0,8 p_{23}=0,12
ТГ, ммоль/л/ Triglycerides, mM/L	1,4 [1,0;1,96]	1,35 [0,99; 1,98]	1,45 [1,1; 2,4]	1,4 [1,0; 1,9]	0,7, p=0,7	p_{12} = 0,29 p_{13}=0,63 p_{23}=0,48
ХС ЛПНП, ммоль/л/ LDL cholesterol, mM/L	3,9 [3,26;4,8]	3,9 [3,4; 4,9]	5,1 [4,8; 5,3]	3,8 [3,2; 4,58]	6,64, p=0,03	p_{12} = 0,04 p_{13}=0,65 p_{23}=0,016
ХС ЛПВП, ммоль/л/ HDL cholesterol, mM/L	1,64 [1,32;1,9]	1,6 [1,4; 1,82]	1,73 [1,3; 2,05]	1,67 [1,25; 1,98]	0,24, p=0,88	p_{12} = 0,66 p_{13}=0,68 p_{23}=0,49
ХС не-ЛПВП, ммоль/л/ Non-HDL cholesterol, mM/l	4,51 [3,7;5,3]	4,67 [3,59; 5,47]	4,98 [3,7; 5,76]	4,4 [3,8; 5.13]	0,69, p=0,7	p_{12} = 0,61 p_{13}=0,95 p_{23}=0,52

Примечание: p_{12}, p_{13}, p_{23} — *p*-значение — достоверность различия средних между соответствующими группами
ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности
Note: p12, p13, p23 — p-values– significant differences between respective groups, LDL — low density lipids, HDL — high density lipids

Стенокардия напряжения различных функциональных классов выявлена в анамнезе у 55 (33,7%) пациентов. Инфаркт миокарда перенесли 8 (4,2%) пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения — 8 (4,7%) пациентов, значимых различий по частоте этих событий в обследованных группах не отмечено (табл. 4).

При оценке липидного спектра выявлено повышение средних значений общего холестерина до 6,1 [5,4;7,0] ммоль/л. У пациентов с некомпенсированным гипотиреозом выявлена тенденция к более выраженному повышению общего холестерина по сравнению с компенсированным и субкомпенсированным заболеванием, а также значимое повышение ХС ЛПНП до 5,1 [4,8; 5,3] ммоль/л по сравнению с двумя другими группами. Кроме того, во всей популяции обследованных пациентов ХС не-ЛПВП повышался до 4,51 [3,7;5,3] ммоль/л при находящихся в пределах референсных значений уровнях ТГ 1,4 [1,0;1,96] ммоль/л и ХС ЛПВП 1,64 [1,32;1,9] ммоль/л (таблица 5).

Как видно из таблицы 6, увеличение среднего значения толщины ВКИМ до 1,1 [0,9; 1,2] мм выявлено во всех группах обследованных пациентов, вне зависимости от уровня ТТГ.

Нарушение функции эндотелия в виде снижения среднего значения прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (ПДРГ) менее 10% выявлено во всех группах обследованных пациентов, в том числе и в общей выборке вне зависимости от уровня ТТГ, различия между группами не значимы (таблица 6).

Фракция изгнания во всех группах находилась в пределах референсных значений, в группе пациенток с некомпенсированным гипотиреозом отмечалось снижение показателя по сравнению с таковым в группе с субкомпенсированным и компенсированным гипотиреозом (таблица 6).

Признаки ремоделирования левого желудочка выявлялись у пациентов всех сравниваемых групп; среднее значение ИММЛЖ у обследованных составило 96,8 [81,2; 113,2] г/м^2, а среднее значение ОТС 0,38 [0,35;0,41] (таблица 6). В группе некомпенсированного гипотиреоза ИММЛЖ был значимо выше, чем в двух других группах.

Нарушение диастолического наполнения ЛЖ в виде снижения соотношения Ve/Va менее 1,0 выявлено у 121 (74,2%) пациентов (у 39 (72,24%), 11 (73,3%) и 78 (82,9%) пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно), различия между группами были не значимы (таблица 6).

Глобальная сократительная способность миокарда левого желудочка во всей обследованной выборке составила -19,4 [-20,4; -16,6] %, причем в группе субкомпенсированного гипотиреоза показатель был значимо ниже, чем у пациентов с компенсацией заболевания. В 1-й группе выявлено 17 (31,4%) пациентов со снижением GLPS AVRG менее 19%, во 2-й группе — 4 (26,6%) пациентов и в 3-й группе — 27 (28,7%) пациентов.

Были зарегистрированы следующие значимые корреляции: между возрастом и ВКИМ (r=0,54, p=0,00006), между ИМТ и GLPS AVRG (r=0,32, p=0,0009), между ВКИМ и ОТС (r=0,36, p=0,0004), а также отрицательные корреляционные взаимосвязи между возрастом и между уровнем ХС ЛПВП и ИМТ (r=-0,33, p=0,00006), между уровнем св.Т4 и ИММЛЖ (r=-0,39, p=0,0002).

Квадратичные модели для ИММЛЖ, ПДРГ и ВКИМ имели наибольшие значения R^2_{adj} и являлись значимыми на уровне p<0,001. Доли вариации отклика, объясняемые исследуемыми факторами, составили для ИММЛЖ — 51,3%, ПДРГ — 33,8% и ВКИМ — 30,5%.

Значимые коэффициенты (p<0,05) регрессионной модели зависимости ИММЛЖ от рассматриваемых факторов представлены в таблице 6.

Таблица 6. *Изученные показатели эхокардиографии, функции эндотелия у больных гипотиреозом*
Table 6. *Investigated Parameters of Echocardiography, Endothelium Function in Patients with Hypothyroidism*

Показатель/ Parameter	Вся выборка/ All sample	Группа 1/ Group 1	Группа 2/ Group 2	Группа 3/ Group 3	Критерий Краскелла-Уоллиса/ Kraskell-Wallis test, H, p	Значение *p*/ p-values
Фракция изгнания, % по Simpson/ Ejection fraction, % by Simpson	65,7 [62,0; 69,0]	66,5 [62,5; 70,0]	61,0 [60,5; 68,0]	66,0 [63,0; 69,0]	5,19, p=0,07	p12 =0,03 p13=0,84 p23=0,03
ИММЛЖ, мг/м²/ Left ventricular mass index, mg/m²	96,8 [81,2; 113,2]	98,5 [85,4; 116]	130,7 [113,1; 160,4]	96,6 [81,1; 112,0]	9,2 p=0,0098	p_{12} =0,001 p_{13}=0,86 p_{23}=0,001
ОТС, см/ Relative wall thicknes, cm	0,38 [0,35;0,41]	0,38 [0,35; 0,40]	0,44 [0,35; 0,45]	0,39 [0,36; 0,42]	6,5, p=0,03	p_{12} =0,03 p_{13}=0,12 p_{23}=0,053
GLPS AVRG, %	-19,8 [-21,6; -18,3]	-19,4 [-20,4; -16,6]	-17,0 [-20,0; -14,2]	-20,0 [-21,9; -18,5]	5,07, p=0,07	p_{12} =0,78 p_{13}=0,37 p_{23}=0,03
ПДРГ/ Diameter increase in reactive hyperemia test, %	8,0 [4,65; 12,8]	6,8 [3,2; 12,9]	11,1 [6,5; 13,3]	7,8 [4,9, 12,1]	0,8,p=0,8	p_{12} =0,89 p_{13}=0,80 p_{23}=0,90
ВКИМ, мм/ Complex intima media value, mm	1,1 [0,9; 1,2]	1,1 [1,1, 1,2]	1,1 [0,7; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	1,9 p=0,38	p_{12} =0,20 p_{13}=0,31 p_{23}=0,43
Ve/Va	0,78 [0,66; 0,87]	0,76 [0,64; 0,87]	0,71 [0,59, 1,19]	0,79 [0,66; 0,88]	0,4, p=0,81	p_{12} =0,28 p_{13}=0,56 p_{23}=0,44

Примечание: p_{12}, p_{13}, p_{23} — *p*-значение — достоверность различия средних между соответствующими группами
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, GLPS AVRG — глобальная продольная сократительная способность миокарда левого желудочка, ПДРГ — прирост диаметра артерии в пробе с реактивной гиперемией, ВКИМ — величина комплекса интима медиа, Ve/Va — соотношение скорости движения латеральной части фиброзных колец митрального клапана в фазе раннего (Ve) и предсердного (Va) диастолического наполнения
Note: p_{12}, p_{13}, p_{23} — *p*-values — significant differences between respective groups, GLPS AVRG — global left ventricle longitudinal strain average

Таблица 7. *Значимые коэффициенты квадратичной модели для ИММЛЖ* $\hat{Y}_{11}$
Table 7. *Significant ratios for Quadratic Model of the Left ventricular mass index* $\hat{Y}_{11}$

Переменные/ Variables	Коэффициенты регрессии b_i/ Regression Ratio b_i	*p*-значение/ p-value
X_3	1,296	<0,001
X_4	2,426	0,067
$X_{5.1}$	803,8	0,009
$X_{5.2}$	45,19	0,318
X_8	-32,99	0,002
$X_1 \cdot X_3$	0,028	0,017
$X_1 \cdot X_4$	-0,094	<0,001
$X_1 \cdot X_{5.1}$	-0,947	0,821
$X_1 \cdot X_{5.2}$	1,196	0,006
$X_2 \cdot X_8$	1,133	0,010
$X_3 \cdot X_{5.1}$	-14,23	0,012
$X_3 \cdot X_{5.2}$	-0,830	0,233

Примечание: X_3 — Возраст, X_4 — Давность, X_5 — Диагноз, X_8 — линейный логариф ТТГ_ln
Note: X_3 — Age, X_4 — Duration, X_5 — Diagnosis, X_8 — linear logarithm TSH_ln

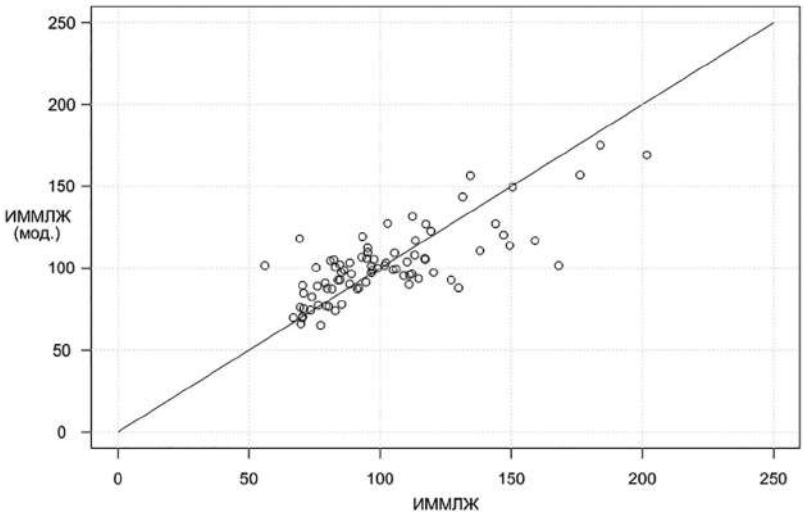

Рисунок 1. *Зависимость между модельными и реальными значениями ИММЛЖ*
Figure 1. *Relationship Between the Model and Actual Values of the Left ventricular Mass Index*
Примечание: ИММЛЖ (мод.) — модель индекса массы миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
Note: ИММЛЖ (мод.) — Left ventricular mass index model, ИММЛЖ — Left ventricular mass index

Как видно из таблицы 6, наиболее значимыми факторами на уровне $p<0{,}001$, оказывающими влияние на ИММЛЖ, являлся фактор возраста и взаимодействие факторов ТТГ и давности заболевания. Для включения в регрессионную модель (таблица 6), номинальные дискретные переменных X_5 и X_6 были преобразованы в бинарные фиктивные переменные соответственно ($X_{5.1}$, $X_{5.2}$) и ($X_{6.1}$, $X_{6.2}$).

Как видно из рисунка 1, модель позволяет удовлетворительно воспроизводить значения ИММЛЖ по исследуемым факторам для рассматриваемой группы пациентов.

Значимым фактором на уровне $p<0{,}001$, оказывающим влияние на ВКИМ оказался только фактор возраста.

Обсуждение

По данным ряда исследований пациенты с гипотиреозом имеют различную частоту развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, причем влияние заместительной терапии на суррогатные маркеры прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы расценивается неоднозначно [3,4,5, 14]. Мнения авторов относительно характера и выраженности гемодинамических и липидных нарушений в зависимости от степени тиреоидной недостаточности также различны [5, 7 15]. По нашим данным чаще всего пациенты с гипотиреозом — это женщины в периоде постменопаузы, у которых выявляется АГ — с частотой 69,9%, ИБС — с частотой 33,7%, перенесшие инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения — с частотой 4,3% и 4,9%, соответственно.

Кроме того, у пациентов с первичным гипотиреозом выявляются такие факторы риска как ожирение (43,5%), избыточная масса тела (30%), повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина, не относящегося к ЛПВП при нормальном уровне холестерина ЛПВП и триглицеридов, что согласуется с данными других авторов [6, 12].

Следует отметить, что степень тиреоидной недостаточности оказывает значимое влияние на выраженность нарушений липидного обмена, структурные изменения левого желудочка, однако при компенсированном заболевании не происходит полной нормализации этих показателей. Помимо этого, доза левотироксина также не оказывает значимого влияния на выраженность выявленных структурных и функциональных изменений. При корреляционном анализе показано, что уровень свободного Т4 достоверно влияет на ИММЛЖ и, следовательно, на степень выраженности гипертрофии левого желудочка.

При оценке корреляционных взаимосвязей показано, что у пациентов с первичным гипотиреозом с различной степенью тиреоидной недостаточности, возраст — это основной фактор, влияющий на показатели ИММЛЖ, ВКИМ.

С возрастом в организме происходит замещение паренхиматозных клеток соединительной тканью, развитие морфологических изменений в миокарде, гибель кардиомиоцитов, повышение общего периферического сосудистого сопротивления, повышение ригидности коллагена, все это приводит к нарушению растяжимости и сократимости миокарда [13]. Сочетание нарушения релаксации миокарда левого желудочка, увеличения ИММЛЖ, признаки дисфункции эндотелия и утолщение интима медиа периферических сосудов, характерные для поражения сердечно-сосудистой системы как при гипотиреозе, так и при старении, вероятно усугубляют выраженность патологических изменений [6].

Выявленная взаимосвязь между ИМТ и глобальной продольной сократительной способностью миокарда левого желудочка у обследованных пациентов согласуется с данными других авторов, изучавших взаимосвязи между ИМТ и продольной деформацией ЛЖ у пациентов с хронической болезнью почек [14]. Возможно, это обусловлено тем, что ожирение приводит к негативным метаболическим и нейрогуморальным изменениям, которые могут усиливать ремоделирование миокарда. Вероятными причинами этого является активация процессов перекисного окисления, что увеличивает потребление кислорода миокардом и снижает сократимость миокарда, что усугубляется наличием тиреоидной недостаточности.

При математическом моделировании показано, что наибольшее значение в процессах ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов первичным гипотиреозом имеет сочетание таких параметров, как возраст, давность заболевания и уровень ТТГ. В то же время значимое влияние на показатель ВКИМ оказывает только возраст.

Важно отметить, что несмотря на компенсацию заболевания, изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с гипотиреозом сохраняются. Возможно, развитие гипотиреоза запускает такие процессы, как оксидативный стресс, воспаление и дислипидемию, и рутинная заместительная терапия не приводит к полной нормализации сердечно-сосудистых параметров [15]. По-видимому, именно сочетание указанных факторов и приводит к персистированию сердечно-сосудистых изменений. Необходимо продолжение исследований по выявлению дополнительных факторов, влияющих на структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов первичным гипотиреозом.

Выводы

1. Наиболее значимыми факторами риска ремоделирования ЛЖ и сосудистой стенки у пациентов первичным гипотиреозом являются уровень ТТГ выше 4 мМед/л, длительность заболевания более 6 лет, пожилой возраст (старше 65 лет).

2. В рамках кардиопротективной стратегии ведения пациентов с гипотиреозом целесообразны достижение референсных значений ТТГ, свободного Т4 и коррекция избыточной массы тела.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Николаева А.В. (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4162-5416): разработка дизайна, основной сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи, ответственна за все аспекты работы

Пименов Л.Т. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3785-5603): разработка концепции исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации

Дударев М.В. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2508-7141): анализ и интерпретация данных, участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы

Суфиянов В.Г. (ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7220-3307): разработка дизайна, математический анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение результатов исследования

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Nikolaeva A.V. (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4162-5416): study design development, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, responsible for all aspects of the work

Pimenov L.T. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3785-5603): development of the study concept, final approval of manuscript for release

Dudarev M.V. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2508-7141): study design development, mathematic analysis and interpretation of the data, final approval of manuscript for release

Sufiyanov V.G. (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2508-7141): data analysis and interpretation, participation in the study design development, final approval of manuscript for release, creation of critically important intellectual content, readiness for responsibility for all aspects of the work

Список литературы / References:

1. Вайсман Д.Ш., Александрова Г.А., Леонов С.А. и др. Достоверность показателей и структуры причин смерти от болезней системы кровообращения в Российской Федерации при международных сопоставлениях. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019; 3 (1): 69-84. doi: 10.24411/2312-2935-2019-10055.
   Vaysman D.Sh., Aleksandrova G.A., Leonov S.A., et al., The accuracy of indicators and the structure of causes of death from diseases of the circulatory system in the Russian Federation in international comparisons. Current problems of health care and medical statistics. 2019; 3: 69-84. doi: 10.24411/2312-2935-2019-10055. [in Russian]
2. Diab N., Daya N.R., Juraschek S.P. et al. Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in the Community. Sci Rep. 2019; 9(1): 13156. doi: 10.1038/s41598-019-49540-z.
3. La Vignera, S., Condorelli R., Vicari E. et al. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: A brief review. J Endocrinol Invest 2012; 35: 96–103. doi: 10.3275/8190.
4. Abdel-Moneim A., Gaber A.M., Gouda S. et al. Relationship of thyroid dysfunction with cardiovascular diseases: updated review on heart failure progression. Hormones (Athens). 2020; 19(3): 301-309. doi: 10.1007/s42000-020-00208-8.
5. Blum M.R., Gencer B., Adam L., et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(8): 2988–2997. doi: 10.1210/jc.2018-00279.
6. Garvey W., Garber A., Mechanick J., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. Endocr Pract. 2014; 20(9): 977-89. doi: 10.4158/EP14280.PSG.
7. Grani G., Cooper D. Levothyroxine Treatment Increases Mortality in Patients with Heart Failure. Clinical Thyroidology. 2020; 31(3): 95-98. doi: 10.1089/ct.2019.
8. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016; 29(4): 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
9. Ammar K.A., Paterick T.E., Khandheria B.K., et al. Myocardial mechanics: understanding and applying three-dimensional speckle tracking echocardiography in clinical practice. Echocardiography. 2012; 29(7): 861-872. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01712.x.
10. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(6): 733-742. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
    Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes, A.L. et al. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016; 12(6): 733-742. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742. [in Russian]
11. Bar-Gera H. The Target Parameter of Adjusted R-Squared in Fixed-Design Experiments. The American Statistician. 2017; 71 (2): 112-119. doi.org/10.1080/00031305.2016.1200489.
12. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019; 290: 140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
13. Fujimoto N., Hastings J.L., Bhella P.S., et al. Effect of ageing on left ventricular compliance and distensibility in healthy sedentary humans. J Physiol. 2012; 15; 590(8): 1871-80. doi: 10.1113/jphysiol.2011.218271.
14. Krishnasamy R., Hawley C.M., Stanton T. et al. Association between left ventricular global longitudinal strain, health-related quality of life and functional capacity in chronic kidney disease patients with preserved ejection fraction. Nephrology (Carlton). 2016; 21(2): 108-15. doi: 10.1111/nep.12557.
15. Swaid B., Kheiri B., Sundus S., et al. The effect of levothyroxine treatment in individuals with subclinical hypothyroidism on surrogate markers of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2019; 9(4): 305-309. doi: 10.1080/20009666.2019.1625704.