

А.Р. Волкова, С.В. Дора, О.А. Беркович,
Е.Н. Остроухова, В.Д. Кравцова, О.Д. Дыгун

Прогностическая модель риска поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца с различным функциональным состоянием щитовидной железы

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. В исследованиях последних лет имеется ряд указаний на то, что снижение функциональной активности щитовидной железы вносит определенный вклад в формирование коронарного атеросклероза и является независимым фактором сердечно-сосудистого риска. Известно, что тиреоидные гормоны опосредуют катаболизм атерогенных фракций липидов, гомоцистеина, регулируют синтез структурных белков миокарда, систолическую и диастолическую функции левого желудочка. Представляется важным изучение функционального состояния щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца, жителей Санкт-Петербурга и сопоставление уровня тиреотропного гормона с результатами коронарографического исследования. Разработка прогностической модели риска сосудистой патологии на основе данных коронарографии с учетом функциональной активности щитовидной железы представляется актуальной для своевременного выявления и лечения дисфункции щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца.

Обследовано 870 больных ишемической болезнью сердца. Всем больным выполнено коронарографическое исследование и определено функциональное состояние щитовидной железы по уровню тиреотропного гормона. По данным обследования большинство больных (59,7%) перенесли один и более инфарктов миокарда в прошлом, и по данным коронарографического исследования 40,3% больных имели многососудистое поражение коронарного русла. Повышение уровня тиреотропного гормона, так называемый субклинический гипотиреоз, был ассоциирован с женским полом, старшим возрастом больных, повышением индекса массы тела и многососудистым поражением коронарного русла. Разработана прогностическая модель на основе расчета суммарного балла риска сосудистой патологии с использованием всех исследуемых показателей. Сутью модели является суммирование всех имеющихся у пациента факторов риска. Показано, что повышение уровня тиреотропного гормона (так называемый субклинический гипотиреоз), наряду с другими факторами сосудистого риска, имеет высокий ранг прогностической значимости и существенно увеличивает риск тяжелого коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, субклинический гипотиреоз, атеросклероз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, факторы риска, коронарографическое исследование, прогностическая модель.

Введение. В последние годы получен целый ряд доказательств, свидетельствующих о существенной роли дисфункции щитовидной железы в индукции и поддержании процессов атерогенеза [4, 10, 12]. В ряде исследований [5, 9, 13–15] было показано, что субклинический гипотиреоз является независимым фактором сердечно-сосудистого риска. Известно, что тиреоидные гормоны регулируют ключевые этапы углеводного и липидного метаболизма, а также опосредуют целый ряд гемодинамических сдвигов [1, 7, 11]. Наиболее часто снижение функциональной активности щитовидной железы выявляют у лиц с ожирением, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа (СД2), артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) [6, 8].

Цель исследования. Разработать прогностическую модель риска многососудистого поражения коронарных артерий на основе анализа комплекса факторов, включая показатели функционального со-

стояния щитовидной железы, что позволит наиболее объективно оценить вклад тиреоидной дисфункции в формирование атеросклероза коронарных сосудов и его осложнений.

Материалы и методы. Обследовано 870 больных ИБС (677 (77,8%) мужчин и 193 (22,2%) женщины), поступивших в отделение кардиохирургии Федерального медицинского исследовательского центра им. акад. В.А. Алмазова для проведения коронарографии и решения вопроса о дальнейшей реваскуляризации миокарда. Средний возраст больных составил $56,65 \pm 0,29$ лет. По возрасту мужчины и женщины достоверно не различались ($56,65 \pm 0,34$ и $57,02 \pm 0,58$ лет соответственно). Всем больным выполнено коронарографическое исследование по стандартной методике. Проводился подробный сбор анамнеза, объективный осмотр, антропометрия, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост (m^2). Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в крови

определяли, используя иммуноферментный анализ (ИФА) с реагентами третьего поколения. В исследование не включали больных, страдающих болезнью Грейвса, аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом, получающих тиреостатическую терапию или лечение тиреоидными гормонами, а также больных, когда-либо получавших амиодарон, перенесших струмэктомию или радиойодтерапию. Для построения прогностической модели сосудистого риска отобран ряд факторов по методу классификационных деревьев, позволяющий включать как количественные, так и качественные переменные и определять принципиально важные пороговые значения. Прогностическая модель риска была разработана на основе расчета суммарного балла риска с использованием изучаемых показателей.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что ИМТ у женщин был достоверно выше, чем у мужчин ($28,5 \pm 0,31$ и $27,01 \pm 0,17$ кг/м² соответственно; $p=0,01$). У 94% пациентов с избыточной массой тела было туловищное распределение жира. Окружность талии была от 72 до 144 см и в среднем составила $97,25 \pm 0,49$ см. У 72,6% больных была выявлена артериальная гипертензия (70,2% мужчин и 75,2% женщин). Как правило, пациенты получали адекватную гипотензивную терапию и имели нормальный или близкий к нормальному уровень артериального давления.

Среди обследованных больных ИБС 40,3% не имели указаний в анамнезе на перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ); 42,8% перенесли в прошлом один, а 13,2 и 3,1% перенесли 2 и 3 инфаркта миокарда соответственно, 302 (34,7%) больных никогда не курили, 322 (37%) – курили в прошлом и 246 (28,3%) – оставались активными курильщиками на момент обследования. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 71,5% курящих больных и 47,6% некурящих больных ($p<0,01$).

Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям была отягощена у 66,2% больных. Количество больных гипертонической болезнью было больше среди пациентов с отягощенной наследственностью, чем в группе больных без таких указаний (74,8 и 62,4% соответственно; $p=0,01$). Количество больных СД2 также было несколько больше в группе с отягощенной наследственностью (16,2%), чем в группе больных без наследственного фактора (14,7%).

Уровень ТТГ у всех обследованных колебался от 0,01 до 30 мМЕ/л и в среднем составил $2,46 \pm 0,08$ мМЕ/л. У 12,1% больных ИБС был выявлен субклинический гипотиреоз (уровень ТТГ колебался от 4 до 30 мМЕ/л и в среднем составил $6,60 \pm 0,38$ мМЕ/л). Среди больных ИБС гипотиреоз был выявлен у 8,3% мужчин и у 23,5% женщин. При расчете отношения шансов были выявлены половые особенности. Так, у женщин, больных ИБС, риск развития гипотиреоза был в 3,94 раза выше, чем у мужчин (отношение шансов – ОШ=3,91; доверительный интервал (ДИ)=2,5–6,1). Выявлена положительная корреляционная связь между ИМТ и

уровнем ТТГ крови у больных ИБС ($r=0,18$; $p=0,001$). Наличие гипотиреоза ассоциировалось с увеличением риска развития ожирения в 3,43 раза (ОШ=3,43, ДИ=1,8–6,53).

У 16,1% больных по результатам коронарографического исследования гемодинамически значимых стенозов не выявлено, у 20,5% больных выявлено поражение одного сосуда, у 23,1% – поражение двух сосудов, у 40,3% – многососудистое поражение коронарного русла. В группе больных ИБС с трехсосудистым поражением коронарных артерий субклинический гипотиреоз был выявлен у 17,4% больных, а в группе больных без гемодинамически значимых стенозов – у 8,3% ($p=0,01$). У больных, находящихся в состоянии эутиреоза, многососудистое поражение коронарных артерий выявлялось в 38,1% случаев, а у больных с гипотиреозом – в 57,4% случаев ($p=0,01$).

Для построения прогностической модели риска сосудистых поражений по результатам коронарографического исследования были сформированы 3 группы пациентов в соответствии с характеристикой состояния их сосудов (табл. 1).

Таблица 1
Больные ИБС в соответствии с тяжестью поражения сосудов коронарного русла

Группа	n	%
Без гемодинамически значимых стенозов	140	16,1
Поражение 1–2 сосудов	379	43,6
Поражение 3 сосудов и ствола ЛКА	351	40,3

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия.

Выявлено, что ИМТ не ассоциирован с тяжелым поражением коронарных сосудов и сердечно-сосудистыми осложнениями у больных ИБС, и в данной прогностической модели сосудистого риска этот показатель не учитывался. Характеристики используемых показателей даны в таблице 2.

В графе «Отношение рисков» дано увеличение риска «поражение 3 сосудов и ствола ЛКА» по сравнению с отсутствием сосудистых поражений при наличии

Таблица 2
Ранги значимости показателей, полученные при построении классификационных деревьев

Параметр	Ранг прогностической значимости	Ранговые значения	Отношение рисков (OR)
Пол	5	72	5,43
Наследственность	6	63	2,02
ТТГ $\geq 4,0$ мМЕ/л	3	83	2,31
Факт курения	7	33	3,51
Наличие ГБ	4	80	2,43
Наличие ИМ в анамнезе	1	100	30,57
Возраст	2	86	5,09

самого неблагоприятного варианта фактора. Как видно из таблицы 2, повышение уровня ТТГ $\geq 4,0$ мМЕ/л наряду с хорошо изученными факторами сердечно-сосудистого риска имеет высокое ранговое значение и отношение риска.

Так как было выделено три уровня результирующего показателя, применение логистической регрессии оказалось невозможным. Использование классического регрессионного анализа было невозможно из-за качественного характера как исходных, так и результирующего показателей. Поэтому нами была разработана модель на основе расчета суммарного балла риска (СБР) сосудистой патологии с использованием всех изучаемых показателей и их кодовых значений. Сутью модели является суммирование имеющихся у пациента факторов с учетом их уровней. Число больных ИБС с расчетным суммарным баллом риска составило 625, так как при опросе в отношении наследственности не все больные смогли четко ответить на вопрос о заболеваниях родителей. Четыре показателя имеют один уровень риска (пол, наследственность, гипертензия, курение), а три показателя – два уровня риска (возраст, ТТГ, наличие инфаркта миокарда в анамнезе). Таким образом, максимальное значение СБР может быть 10. Пациентов с СБР, равным 10, в выборке не оказалось, а с СБР, равным 9, был всего один пациент. Если считать суммарный балл риска количественным параметром, то будем иметь следующие его характеристики (табл. 3).

Таблица 3

Характеристики суммарного балла риска в группах больных ИБС с учетом количества пораженных сосудов

Группа больных ИБС	Количество больных	Среднее значение СБР
Без гемодинамически значимых стенозов	108	2,92 $\pm$ 0,13
Поражение 1–2 коронарных сосудов	213	4,35 $\pm$ 0,08
Поражение 3 сосудов и ствола ЛКА	304	5,01 $\pm$ 0,08

С помощью метода построения классификационных деревьев были получены пороговые значения для суммарного балла риска, оптимальным образом определяющие увеличение риска сосудистых поражений: 2 балла и 5 баллов. Риск низкий – 0–2 балла, риск есть – 3–5 баллов, риск высокий – более 5 баллов, что подтверждается и увеличением отношения рисков (табл. 4).

Различия частоты сосудистых поражений при разных уровнях СБР были достоверны ($p < 0,001$). При этом достоверный ($p < 0,001$) коэффициент ранговой корреляции $R_g = +0,7$ свидетельствует о сильной связи уровней СБР со степенью сосудистых поражений. При суммарном балле риска 3–5 баллов риск 1 или

Таблица 4

Частота сосудистого поражения при обоснованных уровнях суммарного балла риска, абс. (%)

Уровень суммарного балла риска	Без гемодинамически значимых стенозов	Поражение 1–2 коронарных сосудов	Поражение 3 сосудов и ствола ЛКА
0–2 баллов	42 (72,41)	11 (18,97)	5 (8,62)
3–5 баллов	64 (15,13)	167 (39,48)	192 (45,39)
Более 5 баллов	2 (1,39)	35 (24,31)	107 (74,31)

2 сосудистого поражения увеличивается в 9,96 раза, по сравнению с СБР 0–2 балла, а риск трехсосудистого поражения и ствола ЛКА увеличивается в 25,2 раза. При СБР более 5 риск поражения 1–2 сосудов увеличивается в 66,8 раза, а риск трехсосудистого поражения ствола ЛКА в 449,4 раза (рис.).

Разработанная модель оценки риска сосудистой патологии на основе анализа комплекса факторов является достаточно научно обоснованной и может быть использована на практике для обязательного направления пациентов на углубленное обследование.

В целом, снижение функциональной активности щитовидной железы, так называемый субклинический гипотиреоз, выявлен у 12,1% больных ИБС. Это несколько выше, чем в известных популяционных исследованиях (Роттердамское исследование [13], Викгемское исследование [10, 15]). Нами же обследована группа больных ИБС, а не общая популяция, поэтому ожидаемое количество больных гипотиреозом было несколько больше.

Ранее в Санкт-Петербурге не проводилось скрининга больных ИБС на предмет дисфункции щитовидной железы, поэтому полученные данные представляются особенно ценными. Снижение функциональной активности щитовидной железы в йодобеспеченной популяции чаще всего обусловлено исходом аутоиммунного тиреоидита. Распространенность и особенности течения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в определенной степени зависят от уровня йодобеспечения того или иного региона [2]. Известно, что избыток йода в железе способствует индукции и прогрессии аутоиммунной патологии. Санкт-Петербург традиционно относится к региону с пограничным уровнем йодобеспечения, однако за последнее десятилетие потребление йода в Санкт-Петербурге существенно увеличилось [3]. Увеличение частоты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы является неизбежным следствием массовой йодпрофилактики населения. До настоящего времени не опубликовано каких-либо данных о распространенности дисфункции щитовидной железы у больных ИБС, жителей Санкт-Петербурга.

Заключение. Установлено, что гипотиреоз чаще выявляется у женщин, чем у мужчин, что представляется вполне закономерным, так как аутоиммунная патология щитовидной железы чаще выявляется у

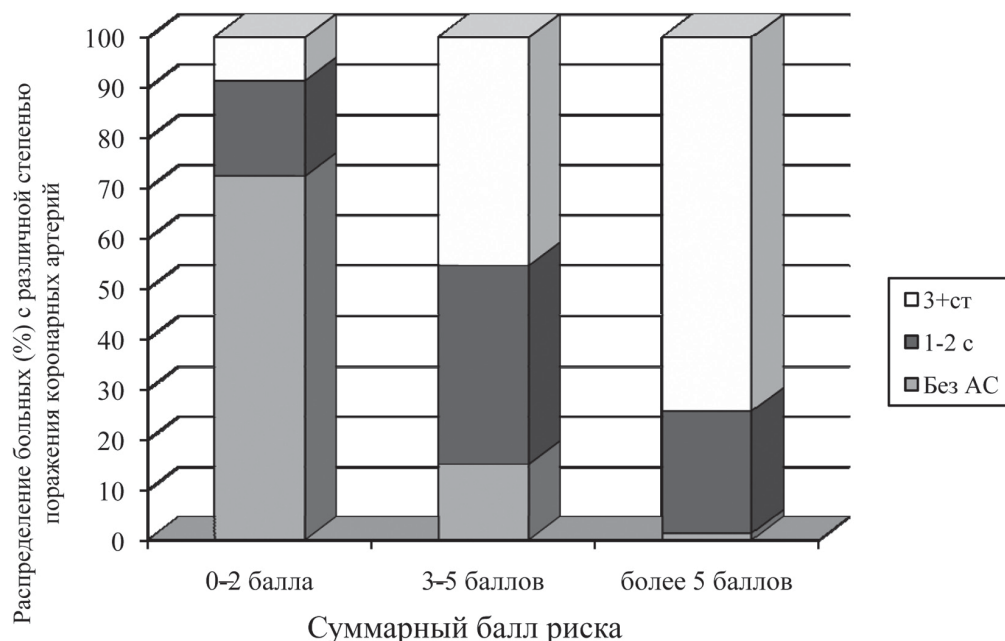


Рис. Частота сосудистого поражения коронарного русла при разных уровнях суммарного балла риска

женщин. У обследованных больных повышение уровня ТТГ коррелирует с ИМТ. Наличие гипотиреоза ассоциируется с увеличением риска развития ожирения у больных ИБС. Можно полагать, что гипотиреоз способствует снижению скорости обменных процессов и нарастанию массы тела у предрасположенных лиц. Установлено, что в группе больных ИБС с трехсосудистым поражением коронарного русла гипотиреоз выявлялся достоверно чаще, чем у больных без гемодинамически значимых стенозов. У больных гипотиреозом в 57,4% случаев было тяжелое поражение коронарных артерий. Таким образом, наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска гипотиреоз вносит вклад в формирование коронарного атеросклероза и снижение функциональной активности щитовидной железы ассоциируется с тяжелым поражением сосудов коронарного русла. Построенная прогностическая модель риска сосудистых поражений у больных ИБС позволила рассчитать ранг прогностической значимости и отношение рисков всех исследуемых факторов сердечно-сосудистого риска. Показано, что повышение уровня ТТГ наряду с другими факторами сосудистого риска имеет высокий ранг значимости и существенно увеличивает риск тяжелого коронарного атеросклероза.

Литература

- Бланкова, З.Н. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З.Н. Бланкова [и др.] // Рус. мед. журн. – 2014. – № 13. – С. 980–986.
- Волкова, А.Р. Функциональное состояние щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца жителей Санкт-Петербурга / А.Р. Волкова [и др.] // Вестн. СПбГУ. – 2008. – № 4. – С. 46–52.
- Дора, С.В. Результаты эпидемиологического исследования по оценке йодного обеспечения Санкт-Петербурга / С.В. Дора [и др.] // Клини. и эксперим. тиреология. – 2011. – Т. 7. – № 3. – С. 37–41.
- Кучмин, А.Н. Особенности тиреоидного статуса у отдельных больных с резистентной гиперхолестеринемией. Взгляд на проблему / А.Н. Кучмин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 1 (41). – С. 60–63.
- Лазнам, С.С. Значение оценки факторов сердечно-сосудистого риска в прогнозировании ишемической болезни сердца / С.С. Лазнам [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 4. – С. 185–194.
- Некрасова, Т.А. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе / Т.А. Некрасова [и др.] // Клини. и эксперим. тиреология. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 16–21.
- Петунина, Н.А. Гипотиреоз / Н.А. Петунина [и др.] // Рус. мед. журн. – 2013. – № 12. – С. 664–666.
- Шустов, С.Б. Состояние сердечно-сосудистой системы и тиреоидный статус у пожилых больных хроническими obstructивными заболеваниями легких / С.Б. Шустов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 4 (44). – С. 7–10.
- Biondi, B. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease / B. Biondi [et al.] // Endocrine. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 1–13.
- Cappola, A.R. Hypothyroidism and atherosclerosis / A.R. Cappola [et al.] // J. clin. endocrinol. metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 2438–2444.
- Danzi, S. Thyroid disease and the cardiovascular system / S. Danzi [et al.] // Endocrinol. metab. clin. N. Am. – 2013. – № 43. – P. 517–528.
- Duntas, L.H. Thyroid disease and lipids / L.H. Duntas // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 287–293.
- Hak, A.E. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A.E. Hak [et al.] // Ann. intern. med. – 2000. – Vol. 132. – P. 270–278.

14. Lioudaki, E. Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update / E. Lioudaki [et al.] // Hormones. – 2013. – № 12 (4). – P. 495–506.
15. Rodondi, N. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality/ N. Rodondi [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304, № 12. – P. 1365–1374.

A.R. Volkova, S.V. Dora, O.A. Berkovich, E.N. Ostroukhova, V.D. Kravtsova, O.D. Dygun

Risk model of coronary vessels damage in heart ischemic disease patients with different thyroid function

Abstract. *In last years we have some indications about mild thyroid failure as independent cardiovascular risk factor. It is known that the thyroid hormones mediate the catabolism of atherogenic lipid fractions, homocysteine, regulate the synthesis of structural proteins, left ventricular systolic and diastolic functions. It is very important to study functional activity of the thyroid gland in heart ischemic disease patients in accordance with the results of coronarography. It is necessary to perform prognostic cardiovascular risk model basing on the results of coronarography and thyroid stimulating hormone level in ischemic heart disease patients in order to reveal and treat thyroid dysfunction.*

We surveyed 870 heart ischemic disease patients. In all patients coronarography was performed. Thyroid stimulating hormone level was made to understand thyroid functional activity. According to the survey, most patients (59,7%) had one or more myocardial infarctions in the past, and based on coronarography data, 40,3% of patients had multivessel coronary disease. Increased thyroid-stimulating hormone, called subclinical hypothyroidism, was associated with female gender, older age, increased body mass index and multivessel coronary disease. Risk model was performed in accordance with calculation of summary risk. The main idea of such risk model is summary of all risk factors in our heart ischemic disease patients. In our study we demonstrated that elevation of thyroid stimulating hormone level (so called subclinical hypothyroidism) can have high risk prognosis and can increase risk of severe coronary atherosclerosis.

Key words: *thyroid gland, thyroid stimulating hormone, subclinical hypothyroidism, coronary atherosclerosis, coronary heart disease, risk factors, coronarography, risk model.*

Контактный телефон: +7-921-334-29-63; e-mail: volkovaa@mail.ru