

Патофизиологические аспекты развития инфаркта миокарда 2 типа при субклиническом гипотиреозе

А. А. Иванников, А. А. Каниболоцкий, Х. Г. Алиджанова, И. В. Братищев

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена одной из актуальных и малоизученных проблем кардиологии и эндокринологии – лечению и прогнозу пациентов с тяжелой коронарной патологией и субклиническим гипотиреозом (СГ). Рассматриваются патофизиологические аспекты развития инфаркта миокарда 2 типа (ИМ2) при СГ и вопросы лечения гормональной заместительной терапией. СГ – модифицируемый фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности, не зависящий от традиционных сердечно-сосудистых ФР. СГ ассоциируется с высоким риском развития ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности и смертности от ССЗ. Частота СГ увеличивается с возрастом, протекает мало- или бессимптомно и приводит к ряду патологических состояний, вызывающих дисбаланс между потребностью и доставкой кислорода к миокарду, с возможным развитием ИМ2. Представлен клинический случай развития ИМ2 у пациента с тяжелым коронарным атеросклерозом и СГ. В механизме развития ИМ2 при СГ ведущую роль играет недостаточное поступление кислорода (O_2) к кардиомиоцитам вследствие многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и резкого увеличения потребности в O_2 в результате гипертрофии кардиомиоцитов. Пациентам старших возрастов с тяжелой коронарной патологией и СГ от лечения левотироксином следует воздержаться или начать лечение после проведения реваскуляризации миокарда, подбирая дозу препарата индивидуально.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: субклинический гипотиреоз, инфаркт миокарда 2 типа, факторы риска, прогноз, левотироксин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiological aspects of development myocardial infarction type 2 in subclinical hypothyroidism

A. A. Ivannikov, A. A. Kanibolotsky, Kh. G. Alidzhanova, I. V. Bratitshev

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The main purpose of the following article is to highlight one of the most pressing and poorly studied issues both for cardiology and endocrinology – treatment and prognosis for patients with severe coronary pathology and subclinical hypothyroidism (SH). Pathophysiological mechanisms of type 2 myocardial infarction (MI) development with SH as a background and hormone replacement therapy issues are considered. SH is a modifiable risk factor (RF) for cardiovascular diseases (CVD) and mortality that does not depend on traditional cardiovascular RF. SH is associated with high risk of developing coronary artery disease, MI, heart failure, and CVD mortality. SH incidence of morbidity increases with age, usually the course is oligo- or asymptomatic. SH leads to a number of pathological conditions that cause an imbalance between the myocardial oxygen demand and delivery with a possible development of type 2 MI. Clinical case of type 2 MI development in a patient with severe coronary atherosclerosis and SH is presented. The key point of type 2 MI development mechanism is insufficient oxygen (O_2) supply to cardiomyocytes due to multivessel coronary artery atherosclerotic stenosis and sharp increase in O_2 demand as a result of cardiomyocyte hypertrophy. Older patients with severe cardiac pathology and SH should refrain from treatment with levothyroxine or start treatment after myocardial revascularization, selecting the dose of the drug individually.

KEY WORDS: subclinical hypothyroidism, myocardial infarction type 2, risk factors, prognosis, levothyroxine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

СОКРАЩЕНИЯ

LT4 – левотироксин
 †ST – подъем сегмента ST
 ‡ST – без подъема сегмента ST
 O_2 – кислород
 Тп – тропонин
 АД – артериальное давление
 АТ – ангиотензин
 ВТК – ветвь тупого края
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ГЗТ – гормональная заместительная терапия
 ГК – гипертрофия кардиомиоцитов
 ГМ – гипертрофия миокарда
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМ2 – инфаркт миокарда второго типа
 КА – коронарная артерия
 КГ – коронарография

КДО – конечно-диастолический объем
 КДР – конечно-диастолический размер
 КСО – конечно-систолический объем
 КСР – конечно-систолический размер
 КШ – коронарное шунтирование
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 НТГ – нитроглицерин
 ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
 ПЖ – правый желудочек
 ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
 ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь
 ПП – правое предсердие
 СГ – субклинический гипотиреоз
 СН – сердечная недостаточность
 СС – сердечно-сосудистый

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССС – сердечно-сосудистая система
 Т4 – тироксин
 ТГ – тиреоидные гормоны
 ТЗСАЖ – толщина задней стенки левого желудочка
 ТТГ – тиреотропный гормон
 ФР – факторы риска
 ХС – холестерин
 ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
 ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
 ЩЖ – щитовидная железа
 Эхо-КГ – эхокардиография

Введение

Патологические колебания тиреоидных гормонов (ТГ) существенно ограничивают адаптивные возможности организма. Рецепторы для ТГ обнаружены на мембранах миокардиальных и эндотелиальных клеток, вследствие чего в ответ на изменения концентрации гормонов реагирует прежде всего сердечно-сосудистая система (ССС) [1]. Основные эффекты гормонов распространяются на сердце (сердечный ритм, сократительную способность миокарда, риск возникновения хронических коронарных синдромов) и сосуды (регуляция кровяного давления за счет изменения эндотелиальной функции и тонуса гладких мышц сосудов) [1–4]. Кроме того, ТГ оказывают прямые эффекты на факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) через влияние на метаболизм липидов и активацию воспалительного ответа [4]. ССС реагирует на минимальные, но постоянные изменения уровня циркулирующего гормона щитовидной железы (ЩЖ), характерные для ранней стадии дисфункции – субклинического гипотиреоза (СГ) или гипертиреоза [5]. Однако патофизиологические процессы, лежащие в основе взаимосвязи между дисфункцией ЩЖ и ССЗ, до конца не изучены [3].

СГ – мягкий вариант явного гипотиреоза с неспецифическими симптомами или их отсутствием [6]. Диагноз устанавливается исключительно лабораторным способом: повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных значениях свободных тироксина (Т4) и трийодтиронина. Частота СГ увеличивается с возрастом и чаще встречается у женщин 60 лет и старше [7]. Среди взрослых распространенность СГ колеблется от 4 до 15%; в популяционных исследованиях встречается у 7,5–8,5% женщин и 2,8–4,4% мужчин [3]. Физиологически с увеличением возраста повышаются уровни сывороточного ТТГ [8], вследствие чего в старшей возрастной группе СГ считается распространенным состоянием, который в 50% случаях протекает асимптомно [9] и, с увеличением возраста, в 4–5% прогрессирует до явного гипотиреоза [10] или наоборот – у 60% и более ТТГ спонтанно нормализуется без лечения [3]. В молодом возрасте СГ обладает более выраженным патофизиологическим эффектом, приводящим к ускоренному поражению сосудистых стенок вследствие дислипидемии, эндотелиальной дисфункции или прямого воздействия на миокард [9].

Условно по уровню ТТГ СГ подразделяется на I степень – от 4,5 до 9,9 мЕд/л и II – 10,0 мЕд/л и выше [3]. У здоровых пожилых людей ТТГ часто увеличивается до 7,0 мЕд/л, поэтому около 80% имеют I степень СГ, не требующую лечения. Первая степень характеризуется низкой частотой прогрессирования СГ до явного гипотиреоза (в зависимости от уровня тиреоидной пероксидазы) и незначительным риском ССЗ; у 60% концентрация сывороточного ТТГ в течение 2–5 лет спонтанно нормализуется [11, 12]. Вместе с тем у лиц с концентрацией ТТГ от 7,0 до 9,9 мЕд/л возрастает риск инсульта и смерти от ИБС [13]. СГ II степени, при отсутствии лечения, характеризуется клиникой гипотиреоза,

высоким риском прогрессирования до состояния явного гипотиреоза и повышенным риском развития сердечной недостаточности (СН), ИБС и сердечно-сосудистой (СС) смертности и смерти от сердечно-сосудистых (СС) причин [10, 14–17]. Вторая степень, в сочетании с инсулинорезистентностью, характеризуется изменениями в липидном спектре, более выраженным у женщин [18], а также изменением функции миокарда и эндотелия с утолщением комплекса интима-медиа. Вместе с тем сведения о влиянии СГ на липидный обмен противоречивы [19–21].

СГ потенциально может быть модифицируемым фактором риска (ФР) ССЗ и смертности. Предполагается, что связь между СГ и ССЗ не зависит от традиционных (СС) ФР [3, 12, 14]. Следовательно, в этой группе пациентов понимание распространенности и ФР может помочь в профилактике ССЗ [12, 15]. По данным С. М. Rhee [16], у лиц с СГ, по сравнению с эутиреозом, наблюдается более высокая смертность.

До настоящего времени продолжается обсуждение оптимального подхода к лечению СГ [28]. Необходимость заместительной терапии LT4 остается предметом дискуссий, преимущества и риски лечения все еще остаются противоречивыми [22, 29, 30]. Как правило, лечение рассматривается во время беременности у пациентов с симптомами гипотиреоза или с высоким риском прогрессирования до явного гипотиреоза [3]. Кроме того, гипотиреоз и СГ не были оценены как возможный модифицируемый ФР для периоперационных СС осложнений [3, 26]. Несмотря на потенциальную связь между СГ и ССЗ и застойной СН, нет четких доказательств того, что лечение улучшает клиническое состояние пациентов с СГ [12, 13, 27].

Актуальным остается вопрос лечения пациентов старше 65 лет. Эксперты расходятся во мнениях по поводу скрининга дисфункции ЩЖ, порогового уровня ТТГ для лечения и верхнего предела нормы в контрольном диапазоне ТТГ. Современные руководства предлагают воздержаться от лечения СГ, если уровень ТТГ в сыворотке не превышает 10 мЕд/л [3, 27, 28]. Для лиц 40–70 лет лечение LT4 приводит к «лучшим результатам» в отношении фатальных и нефатальных случаев ИБС и смертности. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в возрастной группе 85 лет и старше с концентрацией ТТГ в сыворотке крови до 10 мЕд/л не следует проводить заместительную терапию [31, 32]. Лечение можно начинать с полной рассчитанной дозы молодым пациентам и с низкой дозы – пожилым, а также пациентам с ИБС и лицам с длительным тяжелым гипотиреозом. LT4 приводит к снижению уровня ХС ЛПНП, липопротеина (а), СРБ, улучшает функцию эндотелия и диастолическую функцию, снижает толщину интима-медиа и сонной артерии на 11%. Однако результаты приведенных выше исследований не доказывают, что лечение данного синдрома будет эффективным. У пожилых пациентов повышается риск развития LT4-ускоряющих неблагоприятных СС событий, таких как мерцательная аритмия или же развитие ИМ2. Таким образом, подход к СГ требует правильной диагностики, клинической оценки и тактики лечения.

Приводим клинический пример СГ у больного с тяжелым коронарным атеросклерозом, у которого развився инфаркт миокарда 2 типа (ИМ2).

Клинический случай

Пациент С., 73 лет, 03.02.2020 поступил в кардиохирургическое отделение № 1 НИИ СП имени Н. В. Склифосовского в плановом порядке для проведения операции коронарного шунтирования (КШ) с диагнозом «ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз» (ПИКС). Жалобы на давящие боли за грудиной при ходьбе быстрым шагом (15–20 метров), а также в покое 5–6 раз в сутки, купирующиеся приемом нитроглицерина (НТГ), боль в межлопаточной области при изменении положения тела. Наследственность отягощена по линии отца. Перенесенные заболевания: рецидивирующий ИМ (2019). Вредные привычки отрицает. Длительное время отмечает повышение АД с максимальными цифрами 170/100 мм рт. ст., адаптирован к АД 100/65 мм рт. ст. В течение 10 лет беспокоят приступы стенокардии; наблюдался у кардиолога по месту жительства с диагнозом «ИБС: стабильная стенокардия». 11.10.2019 перенес первичный ИМ передней стенки с подъемом сегмента ST (\uparrow ST). Рецидив ИМ по нижней стенке ЛЖ без подъема сегмента ST (\downarrow ST) развился 24.10.2019; по данным двух проведенных коронарографий (КГ) выявлено многососудистое поражение коронарных артерий (КА); чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не проводилось; пациенту рекомендовано коронарное шунтирование (КШ). 28 октября 2019 года диагностирован гипотиреоз (ТТГ – 27,7 мкМЕ/л; св. Т4 – 0,82 нг/дл) и назначен прием LT4. Двухдневный прием LT4 вызвал ангинозные боли, которые самостоятельно прошли после отмены препарата. Принимал Диувер 10 мг, Конкор 5 мг, Бравалин 5 мг, Панангин 75 мг, Верошпирон 25 мг, Аторис 40 мг, Ко-плавикс 75 + 100 мг, Кардикет 20 мг. Общее состояние: удовлетворительное; сознание ясное; конституция нормостеническая; питание пониженное. Рост 184 см, вес 75 кг, ИМТ 22 кг/м². Цвет кожных покровов обычный; периферических отеков нет. ЩЖ не увеличена, эластична, подвижна, узлы не определяются. Грудная клетка обычной формы, участвует в дыхании. Частота дыхательных движений 17/мин; SpO₂: 96%; аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца не изменена. Тоны сердца ритмичны, приглушены. ЧСС 75/мин; пульс: 75/мин; дефицита пульса нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны, систолический шум на верхушке. АД 100/70 мм рт. ст. Язык влажный с белым налетом. Живот не увеличен в размере, участвует в дыхании. При пальпации мягкий, безболезненный. Область почек не изменена. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание свободное.

Предварительный диагноз: ИБС – стабильная стенокардия III ФК, постинфарктный кардиосклероз (первичный ИМ передней стенки ЛЖ без подъема сегмента ST [\downarrow ST] от 11.10.2019, рецидив ИМ нижней стенки ЛЖ с \uparrow ST от 24.10.2019). Атеросклероз КА (многососудистое поражение). Фоновое:

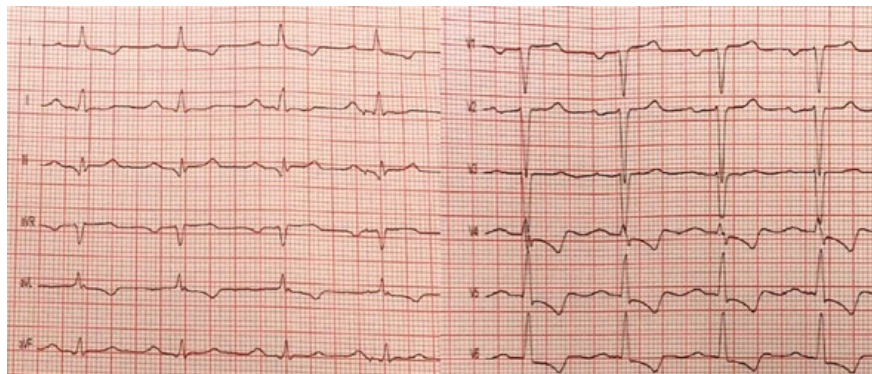


Рисунок 1. ЭКГ при поступлении (от 03.02.2020).

гипертоническая болезнь (ГБ) III ст., II ст., риск ССО 4. Осложнение: Хроническая СН IIБ ст., III ФК по NYHA. Недостаточность митрального клапана II ст.

ЭКГ (рис. 1) при поступлении (от 03.02.2020). Ритм синусовый, правильный. ЭОС горизонтальная. ЧСС 72/мин. Интервал PQ 0,25 мс, интервал QTc 306 мс. \uparrow ST в отведениях III, aVF \sim 0,5 мм. \downarrow ST \sim 2 мм в отведениях V4–V6. AV-блокада I степени.

Показатели клинического и биохимического анализа крови без патологии: общий холестерин (ХС) – 3,5 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,91 ммоль/л; ХС ЛПВП – 1,08 ммоль/л; триглицериды – 1,12 ммоль/л. Общий белок – 70,9 г/л; креатинин – 118 мкмоль/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л; калий – 4,57 ммоль/л; натрий – 138,1 ммоль/л, хлор – 100,5 ммоль/л. Протромбин – 102%.

Эхокардиография (Эхо-КГ) – расширение всех полостей сердца (ЛП – 4,3 см, объем 86 мл, ЛЖ: КДР 6,3 см, КСР – 5,2 см, КДО – 187 мл, КСО – 128 мл, ФВ – 32–32%; ПП: размер 4,8 \times 4,7 см, объем – 91 мл, ПЖ: размер – 3,1 см), нарушение локальной сократимости в виде гипо- и акинеза на уровнях заднего, заднебазального, базального, среднего сегментов, уровня межжелудочковой перегородки. ТЗСЖ в диастолу 1 см при массе миокарда левого желудочка равной 257 г.

УЗ – доплеровское исследование брахиоцефальной зоны – комплекс интима-медиа утолщен до 1,1 мм, общая сонная артерия справа стенозирована – 57%, слева – 33%. УЗ – триплексное ангиосканирование артерий обеих нижних конечностей – комплекс интима-медиа утолщен до 1,5 мм, атеросклеротические бляшки, стенозирующие просвет брюшной аорты менее чем на 30%. ПББА справа – окклюзия в дистальном отделе, ПББА слева – окклюзия в дистальном отделе. УЗ – триплексное флебосканирование обеих нижних конечностей – глубокие вены голени: слева в просвете мышечного синуса визуализируется гетерогенный фиксированный, без признаков реканализации тромб протяженностью 5 см.

УЗИ щитовидной железы: общий объем 13,1 мл, неоднородная

структура, экзогенность снижена. Лабораторные показатели ТГ: ТТГ (чувствительный) – 17,1670 мкМЕ/мл, Т4 свободный – 8,96 пмоль/л (норма: 9,00–19,00 пмоль/л). Консультация эндокринолога. Диагноз: хронический аутоиммунный тиреоидит? Субклинический гипотиреоз. Назначено лечение эутироксом 12,5 мкг в сутки утром с увеличением дозы на 12,5 мкг каждые 7 дней до достижения дозы в 50 мкг в сутки.

ЭКГ (рис. 2) через сутки от начала приема L-тироксина (от 06.02.2020) Ритм синусовый, правильный. ЧСС 75/мин. Интервал PQ 0,24 мс, интервал QTc 402 мс. Отрицательный зубец Т в отведении I, aVL ↓ST на 3 мм в отведениях V4–V6. AV-блокада I степени.

На протяжении всей госпитализации состояние пациента без динамики. Активно жалоб не предъявлял. На 4-е сутки приема LT4 возникли рецидивирующие ангинозные боли, регрессировавшие на фоне приёма НТГ. ЭКГ (рис. 3 а) Ритм синусовый, правильный. ЧСС 82/мин. Интервал PQ 0,24 мс, интервал QTc 420 мс. Отрицательный зубец Т в отведениях I, aVL. V3 ~1 мм. ↓ST ~2–4 мм в отведениях V5–V6. AV-блокада I степени.

Тропонин I – 0,079 мкг/л (норма до 0,023 мкг/л). Вечером вновь рецидивировали ангинозные боли, НТГ без эффекта; на ЭКГ (рис. 3 б) ЧСС 85 в мин. Интервал PQ 0,24 мс, интервал QTc 0,428 мс. Зафиксирована отрицательная динамика в виде элевации сегмента ST в II, III, AVF, также нарастания депрессии ST в V5–V6. Отрицательный зубец Т в отведении I. ↓ST 2–5 мм в отведениях V4–V6. AV-блокада I степени.

Тропонин I – 0,460 мкг/л. Диагноз: острый коронарный синдром с ↑ST.

Экстренная КГ. Тип коронарного кровоснабжения – правый. Ствол левой КА – обычно развит, не изменен. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – окклюзия от устья, дистальное русло заполняется по внутри и межсистемным коллатералям. Интермедиальная ветвь – стеноз 95 % в проксимальной трети. Огибающая

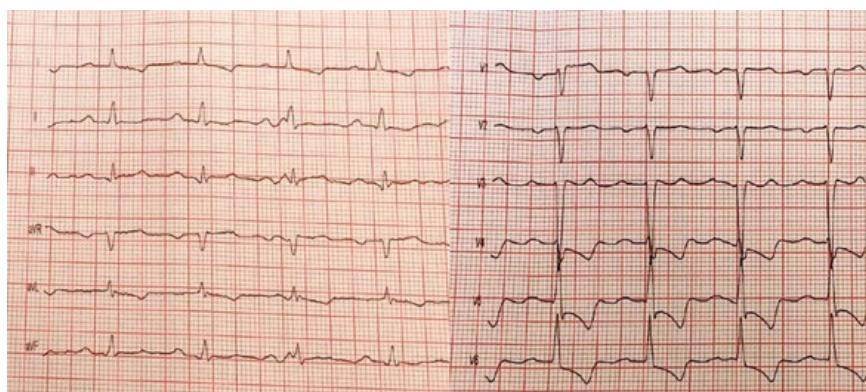


Рисунок 2. ЭКГ через сутки от начала приема L-тироксина (от 06.02.2020).

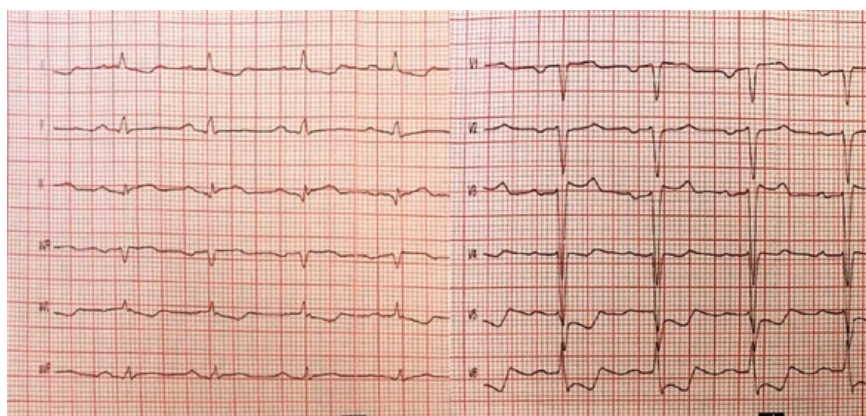


Рисунок 3 а. ЭКГ на 4-е сутки приема L-тироксина. Первый эпизод ангинозных болей (от 09.02.2020, 11:47).

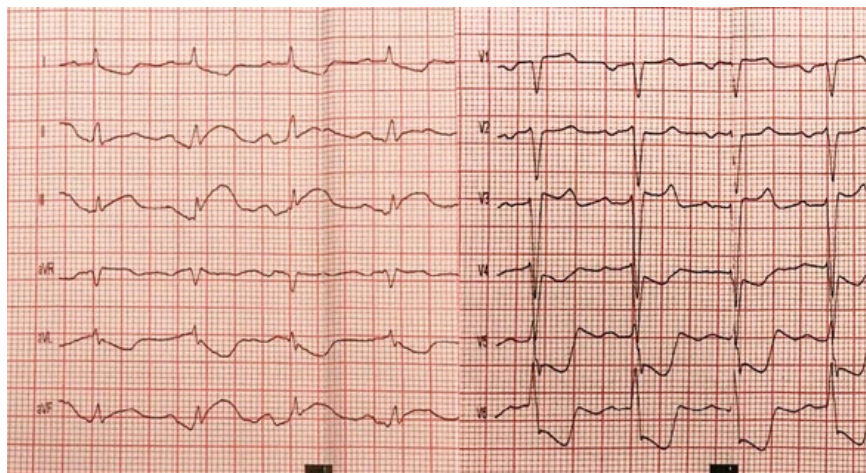


Рисунок 3 б. ЭКГ на 4-е сутки приема L-тироксина. Повторный эпизод ангинозных болей (от 09.02.2020, 18:17).

ветвь – неровность контуров, стеноз 80 % в устье, стеноз 75 % в проксимальной трети, стеноз 95 % в средней трети вместе отхождения ветви тупого края (ВТК). ВТК – стеноз 90 % в устье, стеноз 75 % в проксимальной трети. Правая КА – неровность контуров, стеноз 75 % в проксимальной трети, далее протяженный стеноз 90 % в средней трети с замедленным антеградным кровотоком (дает перетоки к ПМЖВ). По данным КГ выявлена острая окклюзия ПМЖВ, выполнена механическая реканализация ПМЖВ. TIMI II.

Во время процедуры развилась фибрилляция желудочков, проводились реанимационные мероприятия, установлен внутриаортальный баллонный контрпульсатор. Повторная остановка сердечной деятельности, проведены безуспешные реанимационные мероприятия, констатирована биологическая смерть.

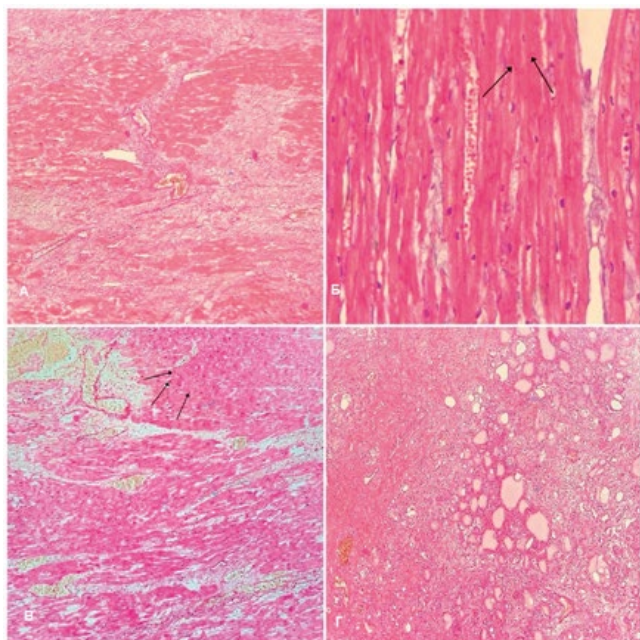


Рисунок 4. А – миокард. Поля фиброза. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×. Б – миокард. Контрактурные повреждения кардиомиоцитов (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×. В – миокард. Очаговая фуксинофилия кардиомиоцитов (указано стрелками). Окраска по Ли, ув. 100×. Г – щитовидная железа. Поля фиброза стромы, фолликулы небольших размеров. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×.

Протокол патологоанатомического вскрытия: сердце: размеры $15 \times 12 \times 9,5$ см, масса 420 г, в полости перикарда 30 мл прозрачной желтоватой жидкости. Эпикард гладкий, блестящий, под ним умеренное количество жировой ткани. Эндокард гладкий, блестящий, створки клапанов тонкие сероватые. В интима КА бляшки фиброзной и каменистой плотности, суживающие просвет в правой КА на 50 %, огибающей ветви левой КА на 75 %, ПМЖВ в проксимальной трети – на 90 %, в средней трети – на 75 % просвета, в дистальной трети – на 50 % просвета. Тип кровоснабжения сердца – правый. Миокард на разрезе неоднородного вида за счет диффузных очагов зеленовато-желтоватого цвета размерами от 0,3 до 0,4 см, окруженных розоватым венчиком, а также участков бледных и буроватых очагов диаметром от 0,4 до 2,0 см. Толщина миокарда ЛЖ – 1,7 см, правого – 0,3 см, межжелудочковой перегородки – 1,5 см.

При микроскопическом исследовании в миокарде выявлено: распространенный сетчатый кардиосклероз, представленный рыхлой волокнистой соединительной тканью с участками фибропластической реакции, полями фиброза, периваскулярным склерозом, умеренно выраженная очаговая гипертрофия кардиомиоцитов (ГК); полнокровие сосудов, очаги кровоизлияний, поля кардиомиоцитов с сохранной поперечной исчерченностью, с контрактурными повреждениями, внутриклеточным и перинуклеарным отеком, эозинофильной цитоплазмой (в бассейне ПМЖВ), с фуксинофилией при окраске по Ли (рис. 4).

ЩЖ доли – размеры: правая – $3,8 \times 2,8 \times 1,8$ см; левая – $3,9 \times 3 \times 1,8$ см, консистенция плотно-эластичная, вид снаружи без особенностей, на разрезе – красновато-коричневые зернистые.

При микроскопическом исследовании ЩЖ: очагово-диффузные поля фиброза стромы со скудной рассеянной лимфоцитарной инфильтрацией, диффузное венозно-капиллярное полнокровие, стенки сосудов с умеренным склерозом, фолликулы средней величины, часть из которых уменьшена в размере, тиреоциты кубической формы, местами уплощены (рис. 4).

Причина смерти. Смерть пациента С., 73 лет, наступила от диффузного мелкоочагового кардиосклероза на фоне ГБ и СГ, осложнившихся ИМ 2 типа (ИМ2) с острой СН.

Обсуждение

Структурно-функциональные изменения сердца зависят от степени и продолжительности дисфункции ЩЖ [1], а также от уровня ТТГ и сопутствующей патологии. В кардиомиоцитах представлены рецепторы к ТТГ [42], воздействие на которые приводит к развитию гипертрофии и фиброза миокарда [43]. К. Inoue *et al.* [14] выявили U-образную кривую между концентрацией ТТГ и риском смертности от всех причин и доказали, что высокая концентрация ТТГ является ФР ССЗ и смертности как у лиц старше, так и младше 60 лет. В данном клиническом случае у пациента с дисфункцией ЩЖ неизвестной давности на фоне введения йодсодержащего контрастного вещества во время КГ (2019), согласно представленным лабораторным данным, развилась транзиторная дисфункция ЩЖ по типу гипотиреоза (эффект Вольфа – Чайкова). При поступлении в нашу клинику (через 4 месяца) показатели гормонов без лечения LT4 соответствовали картине СГ с нормальными показателями липидного обмена, вероятно, связанного с принимаемой гиполипидемической терапией.

Мы предполагаем, что в данном клиническом случае причиной развития ИМ2 являлись не только перенесенные ССЗ пациента и повышенная концентрация ТТГ, ухудшающая метаболизм миокарда, но и назначение гормональной заместительной терапии (ГЗТ), что согласуется с данными других исследователей [27, 28, 30, 31]. Однако причинно-следственная связь между СГ, ССЗ и смертью до настоящего времени остается неясной [1, 5, 25]. При тяжелом стенозирующем коронарном атеросклерозе (как было в нашем случае) ухудшение состояния могло быть спровоцировано назначением LT4 даже в минимальной дозе. Согласно данным Н. А. Петуниной [45], в 16 % случаев течение болезни усугубляется и осложняется на фоне приема LT4. Ниже мы постараемся осветить патофизиологические механизмы ИМ2 у пациента с сопутствующим СГ, которому была назначена ГЗТ.

Инфаркт миокарда 2 типа. ИМ2 – неотложное клиническое состояние, возникающее в результате несоответствия между потребностью и доставкой кислорода (O_2) к миокарду в отсутствие гемодинамически значимого стеноза или атеротромбоза КА [33]. Патогенез ИМ2 комплексный и многофакторный: множественные и гетерогенные патологические состояния могут сосуществовать и приводить к нарушению в соотношении

между потребностью и доставкой O_2 . Как следствие, разброс в преобладании ИМ2 колеблется от 1,6 до 74,0% [34, 35]. Потребность миокарда в O_2 зависит от трех основных факторов: систолического напряжения стенки, сократимости и ЧСС, тогда как снабжение миокарда O_2 зависит от коронарного кровотока и количества переносимого O_2 [37–39]. Нарушение равновесия между потребностью и доставкой O_2 к миокарду, вызванное изменением факторов, участвующих в этих сложных гемодинамических взаимодействиях, приводит к ишемии миокарда, следствием которой является гибель клеток миокарда с симптомами и (или) изменениями на ЭКГ и высвобождением тропонина (Tn). Важно отметить, что стабильная ИБС со значительным стенозом может ограничивать коронарный кровоток, приводя к ишемии в условиях повышенной потребности в O_2 или снижения доставки [40]. Основываясь на этих концепциях, любое несоответствие может быть объяснено аналогичным патофизиологическим подходом. Кроме того, клиническая ситуация может осложняться тем, что у одного пациента могут развиваться более одного типа ИМ одновременно или последовательно [41].

СГ как причина снижения доставки O_2 к миокарду.

СГ приводит к повышению общего периферического сопротивления (ОПСС), снижению сердечного выброса, снижению систолического и повышению диастолического АД, ухудшению систолической и диастолической функции сердца, снижению объема циркулирующей крови и повышению риска развития атеросклероза; у мужчин – двукратного повышения риска стенокардии и ИМ. Кроме того, СГ связан с такими ФР атеросклеротических СС событий, как гиперкоагуляция, повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, утолщение комплекса интима-медиа, снижение вазодилатации, доступности оксида азота, повышение СРБ [1, 4, 5, 15]. Независимо от пола, возраста и предшествующих заболеваний, СГ ассоциируется с высоким риском развития ИБС, ИМ, СН и смертности от ССЗ [22–25].

В результате вышеописанных процессов у пациента развились ИБС и СН. На фоне этих патологических состояний доставка O_2 к кардиомиоцитам снизилась. Имеющаяся, по данным Эхо-КГ, гипертрофия миокарда (ГМ) носила характер патологической в результате воздействия как ангиотензина II, циркулирующего в крови на фоне длительной АГ, так и повышенного уровня циркулирующего ТТГ. Известно, что гипертрофия кардиомиоцитов (ГК) под влиянием ангиотензина II характеризуется недостаточным ангиогенезом, что создает предпосылки для развития недостаточной доставки O_2 к клеткам. При физиологической ГМ пропорционально увеличена плотность капилляров ткани, тогда патологическая связана со снижением их плотности [50, 51]. Индукция ангиогенных факторов роста – важный компонент компенсаторной или физиологической гипертрофии. Некоторые ангиогенные факторы транскрипции активируются гипертрофическими стимулами, включая гормоны ЩЖ [52]. Т4 дозозависимо

снижает экспрессию мРНК, ответственную за синтез ангиотензиновых (АТ) рецепторов на трансляционном и посттрансляционном уровнях [51]. При гипотиреозе количество рецепторов АТ увеличено [53]. В данном клиническом случае СГ и АГ привели к тому, что избыточное стимулирование АТ рецепторов способствовало усиленному развитию фиброзной ткани в миокарде [54–56]. Известно, что развитие фиброза приводит к электрической нестабильности миокарда, а патологическая гипертрофия, в свою очередь, – к снижению капиллярной плотности и ухудшению диффузии O_2 к кардиомиоцитам. Было показано, что лечение антагонистами АТ рецепторов или иАПФ ослабляет тиреоид-индуцированную ГМ [57, 58].

Увеличение потребности миокарда в O_2 . L-тироксин как триггер ИМ2.

В данном конкретном случае ухудшение состояния пациента могло быть спровоцировано назначением LT4. Объясняется это тем, что «гормоны ЩЖ стимулируют образование дополнительных цепей переноса электронов, что, в свою очередь, ведет к гипертрофии и гиперплазии митохондрий; происходит стимулирование энергетического метаболизма, увеличение скорости переноса электронов в реакции окислительного фосфорилирования, образование активных форм O_2 , индукция набухания митохондрий, „утечка“ протонов через внутреннюю мембрану митохондрий» [49]. Учитывая наличие ГК, а также тяжелого много-сосудистого стенозирующего поражения КА, мы предполагаем, что возможность для синтеза энергетических субстратов в них происходила на уровне субкомпенсации с последующим переходом в декомпенсацию. В связи с этим в данном клиническом случае уместно говорить о развитии вторичной митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов [59]. По данным А. В. Степанова и соавт., «даже через полгода после коронароокклюзии, несмотря на активацию процессов гиперплазии, функциональная активность митохондрий кардиомиоцитов остается ниже, чем в контроле. Несмотря на функциональную компенсацию, сердце, подвергшееся постинфарктному ремоделированию, остается „неполноценным“ и выполняет необходимую работу на пределе своих возможностей за счет большего напряжения механизмов энергообеспечения» [60]. Назначение LT4 привело к выраженной декомпенсации процессов энергообразования в клетках, что привело к резкому снижению сократительной функции миокарда с последующим развитием ИМ2. ГЗТ увеличивает потребность миокарда в O_2 , приводит к прогрессирующей ишемии миокарда и развитию ИМ2 [29, 46]. По данным ряда исследований, лечение LT4 изменяет метаболизм миокарда, не улучшает качество жизни, симптомы дефицита гормонов ЩЖ и повышает смертность [46]. Поэтому при тяжелой кардиальной патологии дозу LT4 следует подбирать индивидуально и осторожно, начиная с минимально терапевтических доз и постепенно увеличивая на протяжении значительного периода времени (до 6 месяцев) [47]. В то же время, согласно последним зарубежным клиническим

рекомендациям, не существует единого подхода к лечению таких больных. Такая ситуация, вероятно, возникла после проведения ряда клинических исследований, в том числе исследования TRUST [48], в котором было показано, что группы с корригированным и некорригированным СГ достоверно не различались по таким параметрам, как качество жизни, СС события и смертность. Более того, в клинических рекомендациях имеются сведения об увеличении риска летального исхода спустя 2 года после начала терапии LT4 [29]. Европейская ассоциация ЩЖ рекомендует лечение LT4 пациентам старше 70 лет, у которых концентрация ТТГ ≥ 10 мЕд/л с признаками и (или) симптомами гипотиреоза, высоким риском ССЗ [6]. Учитывая вышеизложенное, мы согласны с мнением В. Biondi [3] о том, что требуются большие рандомизированные контролируемые исследования для оценки важности лечения пациентов с СГ, и особенно с тяжелым течением ИБС.

Подводя итог, можно сделать вывод о том, что в механизме развития ИМ2 у данного пациента принимало участие, с одной стороны, недостаточное поступление O_2 к кардиомиоцитам вследствие многососудистого стенозирующего атеросклероза КА, а с другой – резкое увеличение потребности в O_2 в результате ГК и стимулирования митохондриальной активности кардиомиоцитов. Соответственно ИМ2 развился по тому же механизму, что и при тиреотоксикозе, то есть в результате увеличения потребности миокарда в O_2 на фоне снижения его доставки. [22, 61].

Заключение

СГ ассоциируется с высоким риском развития ИБС, ИМ, СН и смертности от ССЗ. Частота СГ увеличивается с возрастом, протекает мало- или бессимптомно и приводит к ряду патологических состояний, вызывающих дисбаланс между потребностью O_2 и доставкой к миокарду, с возможным развитием ИМ2. В механизме развития ИМ2 при СГ ведущую роль играет недостаточное поступление O_2 к кардиомиоцитам вследствие многососудистого стенозирующего атеросклероза КА и резкого увеличения потребности в O_2 в результате ГК.

Пациентам старшей возрастной группы с СН и мультифокальным атеросклерозом следует проводить скрининг на СГ. Лицам данной возрастной группы с тяжелым коронарным атеросклерозом и ТТГ ≥ 10 мМЕ/л ввиду риска ухудшения прогноза лечение проводится после реваскуляризации миокарда.

Список литературы / References

1. Udovcic M., Pena R.H., Patham B., Tabatabai L., & Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2017; 13 (2), 55–59. DOI: 10.14797/mdcj-13-2-55.
2. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart *Amer. J. Med.* 2014 Volume 127, Issue 8, August 2014, Pages 691–698. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.009>
3. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism. *JAMA*, 2019; 322 (2), 153. DOI: 10.1001/jama.2019.9052.
4. Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein L., et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J. Amer. Coll. Card.* 2018; 71 (16), 1781–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
5. Davis J.D., Kovar A.J. The Cardiovascular Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction. *J. Cardiothoracic Vasc Anesthesia*. 2019. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.08.020.

6. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S., Hegedüs L., Laurberg P., & Kahaly G.J. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2015; 4 (3), 149–163. DOI: 10.1159/000438750.
7. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H., Weissman N.J. Subclinical Thyroid Disease. *JAMA*, 2004; 291 (2), 228. DOI: 10.1001/jama.291.2.228.
8. Pearce S.H.S., Razvi S., Yadegarfar M.E., Martin-Ruiz C., Kingston A., Collerton J., et al. Serum Thyroid Function, Mortality and Disability in Advanced Old Age: The Newcastle 85+ Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016; 101 (11), 4385–4394. DOI: 10.1210/jc.2016-1935.
9. Duntas L.H., Yen P.M. (2019). Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine*. DOI: 10.1007/s12020-019-02067-9
10. Razvi S., Shakoor A., Vanderpump M., Weaver J.U., Pearce the Influence of Age on the Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Ischemic Heart Disease: A Meta-analysis. *J. Clin. Endocrinology & Metabolism*, 2015; 93 (8), 2998–3007. DOI: 10.1210/jc.2008-0167.
11. Ruge J.B., Bougatsos C., Chou R. Screening and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Internal Med.* 2015; 162 (1), 35. DOI: 10.7326/m14-1456.
12. El Kawkgi O.M., & Brito J.P. Screening for thyroid dysfunction: prevention of overdiagnosis and overtreatment. *Canad. Med. Ass. J.* 2019; 191 (46), E1260–E1261. DOI: 10.1503/cmaj.191437.
13. Cappola A.R., Desai A.S., Medici M., Cooper L.S., Egan D., Sopko G., et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Thyroid*. 2019. DOI: 10.1089/thy.2018.0416.
14. Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease with Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (2): e1920745. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20745.
15. Rodondi N., den Elzen W.P.J., Bauer D.C., Cappola A.R., Razvi S., Walsh J.P., et al. Thyroid Studies Collaboration, for the. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*, 2010; 304 (12), 1365. DOI: 10.1001/jama.2010.1361.
16. Rhee C.M., Curhan G.C., Alexander E.K., Bhan I., & Brunelli S.M. Subclinical Hypothyroidism and Survival: The Effects of Heart Failure and Race. *J. Clin. Endocrinology & Metabolism*, 2013; 98 (6), 2326–2336. DOI: 10.1210/jc.2013-1039.
17. Singh S., Duggal J., Molnar J., Maldonado F., Barsano C.P., & Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 2008; 125 (1), 41–48. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.02.027.
18. Delitala A.P., Fanciulli G., Maioli M., & Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 38, 17–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.015.
19. Pirich C., Müllner M., & Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53 (6), 623–629. DOI: 10.1016/S0895-4356(99)00187-0
20. Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Феськова А.А. Субклинический гипотиреоз как одно из причин дислипидемии. *Клин. мед.* 2015; 93 (1): 13–17.
21. Будневский А.В., Кравченко А.Я., Феськова А.А., Дробышева Е.С. Дислипидемия при субклинической гипопункции щитовидной железы и эффективность её коррекции заместительной терапией L-тироксин. *Молодой ученый*. 2014. № 17. С. 138–141.
22. Budnevsky A.V., Kravchenko A. Ya., Feskova A. A., Drobysheva E. S. Dyslipidemia in subclinical hypofunction of the thyroid gland and the effectiveness of its correction with L-thyroxine replacement therapy. *Young Scientist*. 2014. No. 17. S. 138–141.
23. Jabbar A., Inge L., Junejo S., Carey P., Addison C., Thomas H., Razvi S. (2020). Effect of Levothyroxine on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Subclinical Hypothyroidism and Acute Myocardial Infarction. *JAMA*, 324 (3), 249. DOI: 10.1001/jama.2020.9389.
24. Suh S., & Kim D.K. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Endocrin. and Metabolism*, 2015; 30 (3), 246. DOI: 10.3803/enm.2015.30.3.246.
25. Peeters R.P. Subclinical Hypothyroidism. *New Engl. J. Med.* 2017; 376 (26), 2556–2565. DOI: 10.1056/nejmcp1611144.
26. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., & Peeters R.P. Hypothyroidism. *The Lancet*, 2017; 390 (10101), 1550–1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1
27. Ranasinghe A.M., & Bonser R.S. Thyroid hormone in cardiac surgery. *Vasc. Pharmacology*, 2010; 52 (3–4), 131–137. DOI: 10.1016/j.vph.2009.11.004.
28. Monzani F., Dardano A., & Caraccio N. Does Treating Subclinical Hypothyroidism Improve Markers of Cardiovascular Risk? Treatments in Endocrinology, 2006; 5 (2), 65–81. DOI: 10.2165/00024677-200605020-00001
29. Biondi B. (2020). Is there any reason to treat subclinical hypo and hyperthyroidism. *Annales d'Endocrinologie*. DOI: 10.1016/j.ando.2020.03.003.
30. Bekkering G.E., Agoritsas T., Lytvyn L., Heen A.F., Feller M., Moutzouri E., Vermantere M. (2019). Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*, i2006. DOI: 10.1136/bmj.i2006.
31. Salman Razvi, Jolanta U. Weaver, PhD, FRCP; Timothy J. Butler, MRCP; et al. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality *Arch Intern Med.* 2012; 172 (10): 811–817. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.1159.
32. Mooijaart S.P., Du Puy R.S., Stott D.J., Kearney P.M., Rodondi N., Westendorp R.G.J. (2019). Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older with Subclinical Hypothyroidism. *JAMA*, 2019 Oct 30; 322 (20): 1–11. DOI: 10.1001/jama.2019.17274.

32. Maria de Montmollin, Martin Feller, Shanthi Beglinger (2020). L-Thyroxine Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intel Med* 2 June 2020 Volume 172, Issue 11 Page: 709–716. <https://doi.org/10.7326/M19-3193>
33. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*, 72 (18): 2231–2264.
34. Sandoval Y., & Thygesen K. (2016). Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clinical Chemistry*, 63 (1), 101–107. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255521.
35. Gaggin H.K., Liu Y., Lyass A., van Kimmenade R.R.J., Motiwal S.R., Kelly N.P., Januzzi J.L. (2016). Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography Clinical Perspective. *Circulation*, 135 (2), 116–127. DOI: 10.1161/circulationaha.116.023052.
36. Saaby L., Poulsen T.S., Diederichsen A.C.P., Hosbond S., Larsen T.B., Schmidt H., Mikkelsen H. (2014). Mortality Rate in Type 2 Myocardial Infarction: Observations from an Unselected Hospital Cohort. *The American Journal of Medicine*, 127 (4), 295–302. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.12.020.
37. Canty JM. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 9th edition by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. Pgs: 1049–75.
38. Braunwald E. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *J. Amer. Coll. Card.* 1999; 34 (5), 1365–1368. DOI: 10.1016/j.jacc.1997.09.0428-3.
39. Rhee JW, Sabatine MS, Lilly LS. Ischemic heart disease. In: Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease: a collaborative project of medical students and faculty 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. 2010; Pgs: 135–160.
40. Sandoval Y., Smith S.W., Thorsen S.E., & Apple F.S. Supply/Demand Type 2 Myocardial Infarction. *J. Amer. Coll. Card.* 2014; 63 (20), 2079–2087. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.541.
41. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173–95.
42. Drvota V., Janson A., Norman C., Sylven C., Haggblad J., Bronnegard M., & Marcus C. (1995). Evidence for the Presence of Functional Thyrotropin Receptor in Cardiac Muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 211 (2), 426–431. DOI: 10.1006/bbrc.1995.1831.
43. Schuman M.L., Peres Diaz L.S., Landa M.S., Tobli J.E., Cao G., Alvarez A.L., Garcia S.I. (2014). Thyrotropin-releasing hormone overexpression induces structural changes of the left ventricle in the normal rat heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 307 (11), H1667–H1674. DOI: 10.1152/ajpheart.00494.2014.
44. Diaz L.S.P., Schuman M.L., Aisicovich M., Tobli J.E., Pirola C.J., Landa M.S., & Garcia S.I. (2018). Angiotensin II requires an intact cardiac thyrotropin-releasing hormone (TRH) system to induce cardiac hypertrophy in mouse. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.09.009.
45. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. *Русский медицинский журнал*, 2005, № 28, том 13: С. 1927–1932.
46. Petunina N.A. Features of therapy for thyroid diseases in patients with cardiac pathology. *Russian Medical Journal*, 2005, No. 28, volume 13: P. 1927–1932.
47. Gammage M. and J Franklin. Hypothyroidism, thyroxine treatment, and the heart. *Heart (British Cardiac Society)* 1997; vol. 77, 3: 189–90. DOI: 10.1136/hrt.77.3.189.
48. Н.А. Петунина, Л.В. Трухина. Гипотиреоз. *Русский медицинский журнал*, 2007. Т. 15, № 1. С. 1–4.
49. N. A., Petunina, L. V. Trukhin. Hypothyroidism Russian medical journal. 2007. T. 15, No. 1. P. 1–4.
50. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376: 2534–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1603825.
51. Кузнецова Н.Б., Кузнецов П.Е. Перенос электрона в биохимических реакциях – основной процесс в механизме действия гормонов и гормоноподобных соединений. *Auditorium*. 2018. № 2 (18).
52. Kuznetsova N.B., Kuznetsov P.E. Electron transfer in biochemical reactions is the main process in the mechanism of action of hormones and hormone-like compounds. *Auditorium*. 2018. No. 2 (18).
53. Ojamaa K. Signaling mechanisms in thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy. *Vasc. Pharmacology*, 2010; 52 (3–4), 113–119. DOI: 10.1016/j.vph.2009.11.008.
54. Fukuyama K., Ichiki T., Takeda K., Tokunou T., Iino N., Masuda S, et al. Downregulation of Vascular Angiotensin II Type 1 Receptor by Thyroid Hormone. *Hypertension*, 41 (3), 598–603. DOI: 10.1161/01.hyp.0000056524.35294.80.
55. Davis P., Davis F., & Mousa S. Thyroid Hormone-Induced Angiogenesis. *Curr. Card. Rev.*, 2009; 5 (1), 12–16. DOI: 10.2174/157340309787048158.
56. Marchant C., Brown L., & Sernia C. Renin-Angiotensin System in Thyroid Dysfunction in Rats. *J Cardiovasc. Pharm.* 1993; 22 (3), 449–455. DOI: 10.1097/00005344-199309000-00016.
57. Emmanuel Letavernier, Lara Zafrani, Joëlle Perez, Béatrice Letavernier, Jean-Philippe Haymann, Laurent Baud, The role of calpains in myocardial remodeling and heart failure, *Cardiovasc. Res.* 2012; Vol 96, Issue 1: 38–45, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs099>
58. Осипова О.А., Плассина К.Г., Комисов А.А., Годлевская О.А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2015. № 22 (219). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-mehanizmy-uchastiya-mezhkletchnogo-matriksa-miokarda-v-remodirovaniy-serdtsa-u-bolnyh-hronicheskoy-serdechnoy> (дата обращения: 24.03.2020).
59. Osiyova O. A., Plaskina K. G., Komisov A. A., Godlevskaya O. A. Pathogenetic mechanisms of the participation of the extracellular matrix of the myocardium in heart remodeling in patients with chronic heart failure. *Scientific bulletin of BelSU. Series: Medicine. Pharmacy*. 2015. No. 22 (219). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-mehanizmy-uchastiya-mezhkletchnogo-matriksa-miokarda-v-remodirovaniy-serdtsa-u-bolnyh-hronicheskoy-serdechnoy> (date of access: 03.24.2020).
60. Беляя Н.В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии. *Международный медицинский журнал*. 2006. № 22. 15–18.
61. Belaya N. V. Mechanisms of myocardial remodeling in arterial hypertension. *International Medical Journal*. 2006. No. 22. 15–18.
62. Hu L. W., Benvenuti L. A., Liberti E. A., Carneiro-Ramos M.S., & Barreto-Chaves M.L.M. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling. *Am. J. Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2003; 285 (6), R1473–R1480. DOI: 10.1152/ajpregu.00269.2003.
63. Kobori H., Ichihara A., Suzuki H., Takenaka T., Miyashita Y., Hayashi M., et al. Role of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy induced in rats by hyperthyroidism. *Am. J. Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1997; 273 (2), H593–H599. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.2.h593.
64. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В., Садулаева И.А. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме. *РФК*. 2007. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vtorichnaya-mitochondrialnaya-disfunktsiya-pri-ostrom-koronarnom-sindrome> (дата обращения: 24.03.2020).
65. Vasyuk Yu.A., Kulikov K.G., Kudryakov O.N., Krikunova O.V., Sadulaeva I.A. Secondary mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome. *RFK*. 2007. No. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vtorichnaya-mitochondrialnaya-disfunktsiya-pri-ostrom-koronarnom-sindrome> (date of access: 03.24.2020).
66. Степанов А.В., Байдык Е.В., Сакута Г.А. Характеристики митохондрий кардиомиоцитов крыс с хронической сердечной недостаточностью. *Цитология*. 2016. № 11 (58), 875–882.
67. Stepanov A.V., Baydyuk E.V., Sakuta G.A. Characteristics of mitochondria of cardiomyocytes in rats with chronic heart failure. *Cytology*. 2016. No. 11 (58), 875–882.
68. Li C., Chen F., Yu X., Hu S., & Shao S. A silent myocardial infarction with normal coronary arteries associated with Graves' disease. *Heart & Lung*. 2018 Vol. 48 (4), pages 347–350. DOI: 10.1016/j.hrtlung.2018.11.003.
69. Jabbar A., Ingole L., Junejo S., Carey P., Addison C., Thomas H., Razvi S. (2020). Effect of Levothyroxine on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Subclinical Hypothyroidism and Acute Myocardial Infarction. *JAMA*, 324 (3), 249. DOI: 10.1001/jama.2020.9389.

Статья поступила / Received 07.11.21
Получена после рецензирования / Revised 20.11.21
Принята к публикации / Accepted 22.11.21

Сведения об авторах

Иванников Александр Александрович, клинический ординатор по специальности «кардиология». eLibrary SPIN: 3934–5062. ORCID: 0000–0002–9738–1801
Каниболоцкий Александр Алексеевич, к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением. eLibrary SPIN: 3976–1662. ORCID: 0000–0001–6118–1405
Алиджанова Хафиза Гафуровна, д.м.н., с.н.с. eLibrary SPIN: 5179–1260. ORCID: 0000–0002–6229–8629
Братищев Игорь Викторович, врач – анестезиолог-реаниматолог, преподаватель учебного центра. E-mail: bratishchev@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1050–1867

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Братищев Игорь Викторович. E-mail: bratishchev@mail.ru

Для цитирования: Иванников А.А., Каниболоцкий А.А., Алиджанова Х.Г., Братищев И.В. Патолофизиологические аспекты развития инфаркта миокарда 2 типа при субклиническом гипотиреозе. *Медицинский алфавит*. 2021; (42): 34–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-42-34-41>.

About authors

Ivannikov Aleksandr A., clinical resident specializing in cardiology. eLibrary SPIN: 3934–5062. ORCID: 0000–0002–9738–1801
Kanibolotskiy Aleksandr A., PhD Med, head of Pathological Dept. eLibrary SPIN: 3976–1662. ORCID: 0000–0001–6118–1405
Alidzhanova Khafiza G., DM Sci (habil.), senior researcher. eLibrary SPIN: 5179–1260. ORCID: 0000–0002–6229–8629
Bratishchev Igor V., anesthesiologist-resuscitator, teacher of Training Centre. E-mail: bratishchev@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1050–1867

Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Bratishchev Igor V. E-mail: bratishchev@mail.ru.

For citation: Ivannikov A.A., Kanibolotskiy A.A., Alidzhanova Kh. G., Bratishchev I.V. Pathophysiological aspects of development myocardial infarction type 2 in subclinical hypothyroidism. *Medical alphabet*. 2021; (42): 34–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-42-34-41>.