

АССОЦИАЦИЯ СОСУДИСТЫХ КАЛЬЦИНАТОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГИПОТИРЕОЗА: описание серии клинических наблюдений и обзор литературы

ПАСЫНКОВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9117-8151; Scopus Author ID: 8248104000; Web of Science Researcher ID: AGW-8627-2022, RSCI Author ID: 218546; SPIN-код: 7853-0545; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной медицины, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Россия, 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1, e-mail: o.o.pasynkova@yandex.ru

КРАСИЛЬНИКОВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3992-8135, главный врач ГБУ РМЭ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», Россия, 424037, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 24, e-mail: krasdoc@yandex.ru

ПАСЫНКОВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1888-2307, Scopus Author ID: 57194777454; Web of Science Researcher ID: HJH-2122-2023, RSCI Author ID: 963099; SPIN-код: 7264-3745; канд. мед. наук, доцент, ассистент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий кафедрой лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки России; заведующий отделением лучевой диагностики ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер»; e-mail: passynkov@mail.ru

ФАТЫХОВ РУСЛАН ИЛЬГИЗАРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7322-8853 SPIN-код (РИНЦ) 1072-2995, Researcher ID (WOS) IAR-4981-2023, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 89053139710, e-mail: 74ruslan@rambler.ru

КЛЮШКИН ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5654-6710; докт. мед. наук, ГАУЗ ГКБ No7, г. Казани, профессор, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, 420012, ул. Бутлерова 49, 8-843-236-06-52, e-mail: hirurgivan@mail.ru

Реферат. Введение. В настоящее время маммография широко выполняется в клинической практике и позволяет, помимо выявления различных изменений, которые могут соответствовать раку молочной железы, оценивать и неизмененную паренхиму органа, и питающие его сосуды диаметром приблизительно от 0,5 мм, в частности, на предмет кальцинации. Гипотиреоз представляет собой дефицит тиреоидных гормонов, достаточно часто встречающийся в клинической практике и ассоциированный с многочисленными неблагоприятными исходами.

Цель. Привести серию клинических наблюдений пациенток, у которых при маммографии выявлялись типичные сосудистые кальцинаты молочных желез. **Материалы и методы исследования.** Приведено описание 3 таких пациенток, у которых на фоне наличия выраженных сосудистых кальцинатов молочных желез имел место длительно текущий некомпенсированный гипотиреоз. **Результаты и их обсуждение.** У этих пациенток как на момент выявления кальцинатов, так и в процессе последующего наблюдения в течение 5 лет не отмечалось значимой сердечно-сосудистой патологии. Гипотиреоз является фактором риска общей смертности по сравнению с пациентами в состоянии эутиреоза, в частности, ввиду того, что он также повышает риск хронической почечной недостаточности, адгезивного капсулита плечевых суставов, старческой дегенерации макулы, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, что делает весьма актуальным своевременное выявление таких пациентов. **Выводы.** Выраженные сосудистые кальцинаты, определяемые при маммографии, могут являться маркером хронического нарушения функции щитовидной железы. При этом связь между данными изменениями и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами требует прояснения.

Ключевые слова: маммография, сосудистые кальцинаты, гипотиреоз, диагностика.

Для ссылки. Пасынкова О.О., Красильников А.В., Пасынков Д.В. и др. Ассоциация сосудистых кальцинатов молочной железы и гипотиреоза: описание серии клинических наблюдений и обзор литературы // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, прил.1. – С. 78-84. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16 (suppl.1).78-84.

ASSOCIATION BETWEEN VASCULAR CALCIFICATIONS AT MAMMOGRAPHY AND HYPOTHYROIDISM: CASE SERIES REPORT AND LITERATURE REVIEW

PASYNKOVA OLGA O., ORCID ID: 0000-0001-9117-8151; Scopus Author ID: 8248104000; Web of Science Researcher ID AGW-8627-2022, RSCI Author ID 218546; SPIN-code: 7853-0545. Cand. sc. med., Associate Professor, Associate Professor at the Department of Fundamental Medicine, Medical Institute of Mari State University, 1 Lenin sq., 424000 Yoshkar-Ola, Russia. E-mail: o.o.pasynkova@yandex.ru

KRASILNIKOV ALEXEI V., ORCID ID: 0000-0002-3992-8135, Chief Physician of the Republic's Clinical Veterans' Hospital, 24 Osipenko str., 424037 Yoshkar-Ola, Russia. E-mail: krasdoc@yandex.ru

PASYNKOV DMITRY V., ORCID ID: 0000-0003-1888-2307, Scopus Author ID: 57194777454; Web of Science Researcher ID: HJH-2122-2023, RSCI Author ID: 963099; SPIN-код: 7264-3745; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Diagnostic Ultrasound, Kazan State Medical Academy; Head of the Department of Radiology and Oncology, Medical Institute, Mari State University; Head of Radiology Department, Republic's Clinical Oncological Dispensary. E-mail: passynkov@mail.ru.

FATIKHOV RUSLAN I., ORCID ID: 0000-0002-7322-8853 SPIN-код (РИНЦ) 1072-2995, Researcher ID (WOS) IAR-4981-2023, Associate Professor at the Department of General Surgery, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012, Kazan, Russia. E-mail: 74ruslan@rambler.ru (author for correspondence)
KLYUSHKIN IVAN V. ORCID ID: 0000-0002-5654-6710; Dr. sc. med., City Clinical Hospital 7, Kazan, Professor, Professor at the Department of General Surgery, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012, Kazan, Russia. Tel.: +7-843-236-06-52, e-mail: hirugivan@mail.ru

Abstract. Introduction. Currently, mammography is widely used in the routine clinical practice and, along with detecting the changes that may be indicative of breast carcinoma, allows assessing the unaltered breast parenchyma and its feeding vessels with the diameter of at least 0.5 mm, particularly regarding calcifications. Hypothyroidism represents the deficiency of thyroid hormones, which is relatively frequently seen in the clinical routine and associated with multiple unfavorable outcomes. **Aim:** To present a series of clinical cases where we found typical breast vascular calcifications in female patients at mammography. **Materials and Methods.** This paper describes 3 patients of this type with long-standing uncompensated hypothyroidism, all having pronounced vascular breast calcifications. **Results and Discussion.** All the patients had no significant cardiovascular pathologies both at the first detection of vascular calcifications and during their 5-year follow-up. Hypothyroidism is associated with the decreased overall survival as compared to the euthyroid patients, particularly because it also increases the risk of chronic kidney insufficiency, adhesive shoulder capsulitis, senile macular degeneration, myocardial infarction, and chronic cardiac insufficiency. This makes timely identifying such patients very important. **Conclusion.** Pronounced vascular calcifications at mammography may be the marker of the chronic thyroid insufficiency. Moreover, this phenomenon and the link between such changes and adverse cardiovascular outcomes needs to be clarified in future clarification.

Keywords: mammography, vascular calcifications, hypothyroidism, detection.

For reference: Pasyukova OO, Krasilnikov AV, Pasyukov DV at all. Association between vascular calcifications at mammography and hypothyroidism: Case series report and literature review. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; T.16(suppl.1):78-84. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16 (suppl.1).78-84.

Введение. В настоящее время маммография широко выполняется женщинам в возрасте старше 39 лет как единственный метод скрининга рака молочной железы (РМЖ), обеспечивающий снижение относительного риска (ОР) гибели в результате данной патологии до 0,92 – у женщин в возрасте 39-49 лет (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,75-1,02); 0,86 – в возрасте 50-59 лет (95% ДИ: 0,68-0,97); 0,67 – в возрасте 60-69 лет (95% ДИ: 0,54-0,83) и 0,80 – в возрасте 70-74 лет (95% ДИ: 0,51-1,28) [1]. Хотя в данном случае основной целью исследования является выявление различных изменений, которые могут соответствовать РМЖ, дополнительно к этому маммография позволяет оценивать и неизмененную паренхиму органа, и питающие его сосуды диаметром приблизительно от 0,5 мм, в частности, на предмет кальцинации, поскольку обызвествленные структуры достаточно четко визуализируются при данном исследовании, даже при их весьма небольших размерах. Этот феномен широко используется в маммологии и делает маммографию методом выбора в выявлении преинвазивного РМЖ, проявляющегося только микрокальцинатами размерами зачастую менее 1 мм [2]. Кроме того, маммография позволяет уверенно дифференцировать типичные доброкачественные кальцинаты. В частности, сосудистые кальцинаты четко идентифицируются при маммографии ввиду специфичности их распределения, соответствующего локализации и ходу сосудов молочной железы (МЖ), а также типичной рентгенокартины по типу «трамвайных путей», что позволяет проводить их уверенную характеристику. Ранее отмечалось, что наличие сосудистых кальцинатов МЖ достоверно ($p < 0,05$) ассоциировано с риском артериальной гипертензии (ОР = 1,1), транзиторной ишемической атаки или инсульта (ОР = 1,4), инфаркта миокарда (ОР = 1,8) и сахарного диабета у женщин в возраст-

те 65 лет и старше (ОР = 1,7) [3, 4], однако данные о корреляции их с другими исходами отсутствуют.

Гипотиреоз представляет собой дефицит тиреоидных гормонов. Подавляющее большинство случаев гипотиреоза соответствует первичному гипотиреозу, то есть недостатку синтеза тироксина (Т4) и/или трийодтиронина (Т3), обусловленным патологией щитовидной железы. По механизму обратной связи недостаток гормонов приводит к повышению синтеза тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом. Гормоны щитовидной железы влияют практически на все клетки организма, повышая скорость основного обмена, потребление кислорода, выделение тепла, уровень экспрессии бета₁-адренорецепторов в сердце, что увеличивает частоту сокращений миокарда, всасывание глюкозы, гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз и катаболизм белков [5].

Клинические проявления гипотиреоза разнообразны и зависят от степени выраженности недостатка гормонов щитовидной железы, этиологии заболевания и возраста пациента. Наиболее частыми симптомами гипотиреоза являются: снижение памяти, снижение скорости мышления, мышечные спазмы, мышечная слабость, усталость, сухость кожи, пониженное потоотделение, охриплость голоса, парестезии, запоры, снижение слуха, прибавка массы тела, замедление движений, огрубение и похолодание кожи, периорбитальные отеки. Таким образом, своевременная диагностика данного состояния имеет клиническое значение. Однако основная трудность в диагностике гипотиреоза связана с отсутствием патогномичных для данного состояния признаков [6].

Цель. Привести серию клинических наблюдений пациенток, у которых при маммографии выявлялись типичные сосудистые кальцинаты молочных желез.

Материалы и методы исследования. Приведено описание 3 пациенток, у которых на фоне наличия

выраженных сосудистых кальцинатов молочных желез имел место длительно текущий некомпенсированный гипотиреоз. В процессе наблюдения и в анамнезе пациентов отсутствовали неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение. Клинический случай 1. У пациентки 72 лет при маммографии, выполненной в 2018 году, были выявлены выраженные сосудистые кальцинаты обеих МЖ (рис. 1А). Пациентка наблюдается с 57 лет, когда был впервые установлен диагноз гипотиреоза. С 57 лет пациентка принимает левотироксин в дозе 50 мкг в сутки. В 2005 году доза левотирокина в связи с декомпенсацией была увеличена до 100 мкг в сутки. В дальнейшем доза левотирокина составляла от 50 до 75 мкг, а уровень ТТГ варьировал от 1,27 до 5,991 мкМЕ/мл, свободного Т4 – от 14,1 до 15,61 пмоль/л. В 2018 году в возрасте 72 лет пациентке была удалена щитовидная железа, что привело к срыву компенсации гипотиреоза. В анализах через 2 месяца после операции отмечался рост уровня ТТГ до 33,4 мкМЕ/мл, в связи с чем доза левотирокина была повышена до 100 мкг в сутки. На протяжении последующих пяти лет уровень ТТГ варьировал от 1,27 до 8,6 мкМЕ/мл, свободного Т4 – от 11,1 до 13,6 мкМЕ/мл, доза левотирокина – от 62,5 до 100 мкг/сутки, с 2023 года пациентка принимает препарат в дозе 62,5 мкг/сутки. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы включали только гипертоническую болезнь

(по поводу которой пациентка принимала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с 57 до 67 лет), но после удаления щитовидной железы артериальное давление нормализовалось, и гипотензивные препараты не назначались). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) сердца в 2018 году выявлены признаки гипертрофии левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка при сохраненной фракции выброса, без динамики в последующем. Нарушения углеводного обмена отсутствуют. Атеросклеротические изменения в артериях шеи выявлены в 2018 году в виде сужения просвета сосудов на 25-35%, без динамики в процессе наблюдения. Уровень холестерина за 6 лет периода наблюдения с 2018 по 2023 год был повышен, но не более 6 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – не более 3,7 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 1,24 ммоль/л. Статины пациентка начала принимать с 2022 года в низкой дозе (аторвастатин 10 мг в сутки). При повторной маммографии, выполненной в 2021 году, динамики сосудистых кальцинатов не отмечалось (рис. 1Б).

Клинический случай 2. У пациентки 80 лет при маммографии, выполненной в 2018 году, были выявлены выраженные сосудистые кальцинаты обеих молочных желез (рис. 2). Пациентка наблюдается с 77 лет, постменопауза – с 49 лет. В 79 лет у пациентки впервые был зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий, по поводу которого был назначен амиодарон (200 мг в сутки). В период с 2015 года по 2018 годы пациентка не сдавала анали-

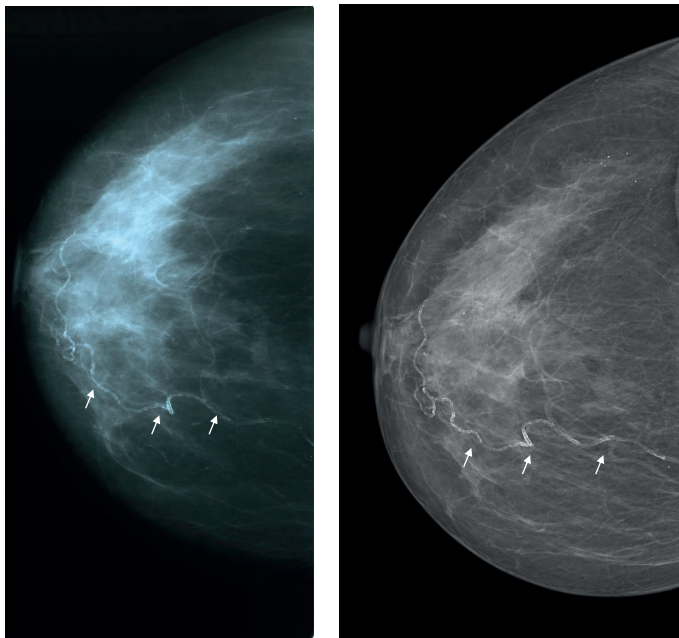


Рис. 1. Клинический случай 1. Маммограммы правой МЖ в кранио-каудальной проекции: А – от 2018 года; Б – от 2021 года. Отмечается выраженная кальцинация сосудов МЖ (стрелки) без существенной динамики за указанный период.

Fig. 1. Clinical case 1. Craniocaudal mammography images of the right breast: А – in 2018; Б – in 2021. They show the pronounced vascular calcifications (arrows) with no significant change for the discussed period.

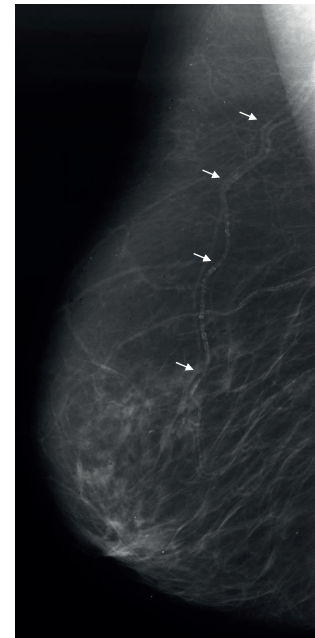


Рис. 2. Клинический случай 2. Маммограмма правой молочной железы в медиолатеральной косо́й проекции от 2018 года. Отмечается выраженная кальцинация сосудов МЖ (стрелки).

Fig. 2. Clinical case 2. Mediolateral oblique mammography images of the right breast in 2018 shows the pronounced vascular calcifications (arrows).

зы для определения функции щитовидной железы. В 2019 году уровень ТТГ составил 4,2 мкМЕ/мл (Т4 не определяли). В 2020 году уровень ТТГ составил 6,4 мкМЕ/мл, свободный Т4 – 16,2 пмоль/л, в связи с чем был констатирован гипотиреоз, вызванный медикаментами, амиодарон был отменен и назначен левотироксин (25 мкг в сутки). В 2021 году уровень ТТГ составил 3,7 мкМЕ/мл, свободного Т4 – 14,9 пмоль/л. В 2022-2023 годах функцию щитовидной железы не оценивали. Из сопутствующих заболеваний пациентка также страдает стенокардией напряжения (не верифицированной путем коронарографии) с 78 лет, на УЗИ сердца в 2018 году отмечены признаки гипертрофии левого желудочка (толщина стенки – 11 мм в базальных отделах, в области перегородки и задней стенки, через 2 года толщина стенок достигала 12 мм, в дальнейшем – без изменений), отмечается диастолическая дисфункция левого желудочка по 1 типу с сохраненной фракцией выброса. Нарушения углеводного обмена отсутствуют. Уровень холестерина за 6 лет периода наблюдения с 2018 по 2023 год был повышен и составил от 5,09 до 8,04 ммоль/л, ЛПНП – 3,62-6,19 ммоль/л, ТГ – 0,88 – 1,82 ммоль/л, УЗИ сосудов шеи не проведено. Статины пациентка начала принимать с 2019 года в низкой дозе (аторвастатин 20 мг в сутки). Также пациентка постоянно получает ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, спиронолактон.

Клинический случай 3. У пациентки 70 лет при маммографии, выполненной в 2018 году, были выявлены выраженные сосудистые кальцинаты обеих МЖ (рис. 3А). Пациентка наблюдается в учреждении с 66 лет, постменопауза – с 49 лет. На момент прикрепления к учреждению пациентка страдала цереброваскулярным заболеванием с дисциркуляторной энцефалопатией II степени, гипертонической болезнью II стадии, артериальной гипертензией 2 степени, хронической сердечной недостаточностью 1 степени. В 69 лет у пациентки впервые был выявлен сахарный диабет 2 типа, атеросклероз артерий шеи (со стенозом до 55%), в 71 год – хроническая почечная недостаточность 3а степени. Гипотиреоз у пациентки был впервые выявлен в 2007 году (в возрасте 59 лет), в период с 2018 года по 2023 год пациентка принимала левотироксин в дозе 50 мкг в сутки. В 2018 году уровень ТТГ составил 11,4 мкМЕ/мл (Т4 20,3 пмоль/л). В 2019 году уровень ТТГ составил 4,4 мкМЕ/мл (Т4 17,2 пмоль/л). В 2021 году уровень ТТГ составил 1,9 мкМЕ/мл, свободный Т4 – 21,01 пмоль/л. В 2022 году уровень ТТГ составил 5,3 мкМЕ/мл, свободный Т4 – 9,3 пмоль/л. В 2023 году уровень ТТГ составил 3,8 мкМЕ/мл, свободный Т4 – 9,1 пмоль/л. Таким образом, с 2018 по 2023 год имеются периоды повышения ТТГ свыше 10 мкМЕ/мл, или снижения свободного Т4 менее 10 пмоль/л, что свидетельствует о недостаточной компенсации функции щитовидной железы.

На УЗИ сердца в 2019 году отмечены признаки гипертрофии левого желудочка, без динамики через 4 года, отмечается диастолическая дисфункция левого желудочка по 1 типу с сохраненной фракцией вы-

броса (62%-65% по Тейхольцу), в 2022 году фракция выброса снизилась (до 58% по Тейхольцу).

Сахарный диабет у пациентки был компенсирован с помощью пероральных гипогликемических средств: за период наблюдения уровень глюкозы венозной крови натощак варьировал от 5,68 до 6,19 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,1 – 6,5%. Уровень холестерина за период наблюдения был повышен и составил от 4,25 до 8,2 ммоль/л, ЛПНП – 3,92-4,75 ммоль/л, ТГ – 0,94 – 1,66 ммоль/л. Статины пациентка начала принимать с 2018 года в низкой дозе (аторвастатин, 10 мг в сутки), при этом целевые показатели обмена липидов не достигнуты. Также пациентка постоянно получает ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики (индапамид, 1,5 мг в сутки, либо гидрохлоротиазид 12,5 мг в сутки), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагреганта, с 2021 года дополнительно был назначен моксонидин. Артериальное давление с 2021 года компенсировано недостаточно, систолическое артериальное давление (САД) на амбулаторном приеме составляло 150-165 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) – 90 мм рт. ст.

При маммографии, выполненной в 2023 году, динамики сосудистых кальцинатов не отмечалось.

Манифестный гипотиреоз характеризуется повышением ТТГ свыше 10 мМЕ/л, при субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ составляет 5-10 мМЕ/л при нормальном уровне свободного Т4, по некоторым оценкам его распространенность достигает 12–15%. По данным популяционных исследований верхний

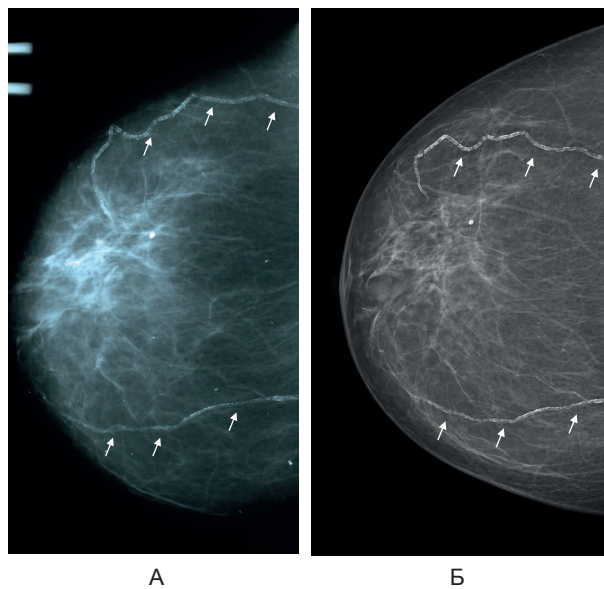


Рис. 3. Клинический случай 3. Маммограммы правой МЖ в кранио-каудальной проекции: А – от 2018 года; Б – от 2023 года. Отмечается выраженная кальцинация сосудов МЖ (стрелки) без существенной динамики за указанный период.

Fig. 3. Clinical case 3. Craniocaudal mammography images of the right breast: А – in 2018; Б – in 2023. They show the pronounced vascular calcifications (arrows) with no significant change for the discussed period.

предел ТТГ зависит от возраста, так у 20–29-летних он составляет 3,5 мМЕ/л, в то время как в группе людей старше 80 лет он повышается до 7,9 мМЕ/л. При этом субклинический гипотиреоз может разрешаться у каждого второго или каждого пятого пациента (в зависимости от исходного уровня ТТГ) в течение 2 лет наблюдения [5].

Гипотиреоз ассоциируется с хронической почечной недостаточностью (ХПН), причем в случае назначения лечения гипотиреоза риск ассоциации с ХПН снижается [7]. Как манифестный, так и субклинический гипотиреоз, также ассоциируются с более высоким риском адгезивного капсулита плечевых суставов [8]. При гипотиреозе чаще регистрируется старческая дегенерация макулы, которая, к сожалению, не предупреждается назначением левотироксина [9].

Гипотиреоз также является фактором риска общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых причин и фактором риска развития инфаркта миокарда по сравнению с пациентами в состоянии эутиреоза [10]. У пациентов старше 65 лет гипотиреоз ассоциировался с хронической сердечной недостаточностью и неблагоприятными ее исходами [11].

Хотя исследований ассоциации гипотиреоза, включая субклинического, и риска кальцификации сосудов, проведено недостаточно, в отдельных исследованиях показано повышение вероятности кальцификации коронарных артерий с увеличением уровня ТТГ и/или с уменьшением уровня Т4 [12].

Как представляется, минеральный обмен в зоне обызвествления сосудистой стенки и костной ткани аналогичен и преимущественно регулируется тремя гормонами: паратиреоидным гормоном (ПТГ), 1,25(OH)₂-витамином D (1,25(OH)₂D) и кальцитонином. В коже под действием ультрафиолетового облучения 7-дигидрохолестерол (предшественник холестерина) превращается в витамин D₃. Витамин D₃ метаболизируется в печени до 25(OH)D с помощью 25-гидроксилазы, и затем в почках – до активной формы 1,25(OH)₂D под действием 1-α-гидроксилазы. Содержание 25(OH)D в сыворотке имеет более длительный период полувыведения (21 день) и используется в качестве параметра оценки обеспечения витамином D. 1,25(OH)₂D стимулирует всасывание кальция в кишечнике, регулирует обмен кальция в кости и экскрецию кальция и фосфора. Системное действие 1,25(OH)₂D заключается в повышении уровня кальция в крови и снижении ПТГ. ПТГ стимулирует обмен костной ткани, экскрецию фосфора за счет ингибирования реабсорбции в проксимальных и дистальных извитых канальцах почек, и реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах. Системный эффект ПТГ заключается в повышении уровня кальция в сыворотке и 1,25(OH)₂D, сопровождающееся снижением фосфора в сыворотке крови [13].

В двух исследованиях было показано, что синдром недостаточности Т3 (субклинический гипотиреоз) сопровождается низкими уровнями Т3 при нормальных значениях содержания Т4 и ТТГ. В нескольких исследованиях было показано, что Т3

предупреждает развитие кальцификации сосудов. При этом для остеогенного перехода гладкомышечных клеток необходимо присутствие и кальция, и фосфора [14].

Тапака Y. et al. (2020) описали кошку с врожденной недостаточностью гормонов щитовидной железы, вызванной ее гипоплазией. На момент постановки диагноза уровень тироксина был ниже предела обнаружения метода (менее 0,1 мкг/дл), уровень ТТГ составил 1,4 нг/дл (норма <0,3 нг/мл). В последующем кошка получала левотироксин, но уровень Т4 в крови не достигал нормального значения (не превышал 0,8 нг/мл). Интересно отметить, что на протяжении всего периода наблюдения за животным уровень кальция был существенно выше нормы (11,2–19,7 мг/дл, при норме 6,2–10,2 мг/дл), при этом ионизированный кальций тоже был повышен (2,1 нмоль/л при норме 1,22–1,5 нмоль/л). До возраста 3–4 лет уровень фосфора у кошки был в норме, но затем, до самой смерти животного в возрасте 4,9 лет, наблюдалась гиперфосфатемия (9,4–13,8 мг/дл при норме 4,5 – 8, 1 мг/дл). Нарушение функции почек в виде повышения уровня креатинина наблюдалось, начиная с 3,7 лет. Концентрацию ПТГ измеряли однократно в возрасте 2 лет, уровень его был в пределах нормы. Авторы считают, что повышение уровня кальция и фосфора обусловлено гиперпаратиреозом, так как на аутопсии отмечалась гиперплазия паращитовидных желез. Гиперпаратиреоз авторы связали с почечной недостаточностью, что не вполне согласуется с описанием клинического случая. Во-первых, гиперкальциемия наблюдалась одновременно с нормальным уровнем ПТГ, в то время как гиперфосфатемия обнаружилась позднее. Появлению гиперфосфатемии предшествовало повышение уровня креатинина. Таким образом, можно считать, что гиперкальциемия не была связана ни с гиперпаратиреозом, ни с ХПН. У данного животного при аутопсии была обнаружена также выраженная кальцификация крупных сосудов эластического и мышечного типа: селезенки, почек, сердца, легких, надпочечников, языка, желудка, брыжейки, мозжечка, больших полушарий, гипофиза и твердой мозговой оболочки. В артериях обоего типа отложения кальция вызвали тяжелые повреждения средней и наружной оболочек, в то время как интима была интактной. Повреждения паренхиматозных органов отсутствовали, за исключением почек. В последних наблюдался кальциноз почечных канальцев, капсулы клубочков, интерстициальный фиброз и гломерулосклероз. В легких кальциноз затрагивал капилляры, стенку вен и артерий. В дерме, подкожно и в мышцах были обнаружены белые массы отложений кальция. В бедренной кости костные лакуны были расширены, количество фибробластов вокруг костных трабекул было увеличено. Также было отмечено S-образное искривление грудины. Несмотря на то, что изменения в сосудах и костях можно отнести к вторичному гиперпаратиреозу, вероятно тяжелый гипотиреоз также способствовал развитию порозности кости и отложениям кальция в сосудах [15].

У детей с врожденным гипотиреозом в 23% случаев наблюдается транзиторная обратимая при назначении левотироксина гиперкальциемия [16].

В эксперименте у крыс Т3 вызывал уменьшение отложений кальция в сосудах и снижал активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в кальцинатах аорты, вызванных комбинацией витамина D3 и никотина. Одновременно были восстановлены уровни маркеров гладкомышечных клеток α -актин и SM22a и снижены уровни ассоциированных с костной тканью молекул, таких как *run1*-связанный фактор транскрипции 2 (*Runx2*), остерикс и остеопонтин (OPN). Также был восстановлен уровень экспрессии *klotho* в кальцифицированной аорте крыс. Тиамазол (анти тиреоидное средство) блокировал указанные эффекты Т3, что свидетельствует о том, что Т3 участвует в ингибировании кальцификации сосудов [17].

Известно, что повышение ТТГ положительно коррелирует со степенью обызвествления коронарных артерий [18], а также, даже субклинический гипотиреоз приводит к повышению риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистых причин [19]. С другой стороны, более высокие значения свободного Т4 и более низкие значения ТТГ коррелируют со степенью кальцификации коронарных артерий, риском сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти [20].

Заключение.

Гормоны щитовидной железы влияют на фосфорно-кальциевый обмен, и как их избыток, так и недостаток может вызывать кальцификацию сосудов. Таким образом, выраженные сосудистые кальцинаты, определяемые при маммографии, могут являться маркером хронического нарушения функции щитовидной железы. При этом связь между данными изменениями и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами требует дальнейших исследований.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Апанасевич В.И., Бесова Н.С. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C50. Возрастная группа: взрослые // Российское общество онкоммаммологов. – Москва: АБВ-пресс, 2021. – 173 с. [Semiglazov VF, Apanasevich VI, Besova NS. «Zolotoj standart» diagnostiki i lechenija raka molochnoj zhelezy. Kodirovanie po Mezhdunarodnoj statisticheskoj klassifikacii boleznej i problem, svjazannyh so zdorov'em: C50. Vozrastnaja grupa: vzroslye // Rossijskoe obshhestvo onkomammologov [The Gold Standard of Breast Carcinoma Diagnosis and Treatment.

Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: C50. Age group: Adults.]. Russian oncomammology society [Rossijskoe obshhestvo onkomammologov]. Moskva: ABV-press [Moscow: ABV-press]. 2021; 173 p. (In Russ.).

2. Yamada T, Mori N, Watanabe M. Radiologic-Pathologic Correlation of Ductal Carcinoma in Situ. *RadioGraphics*. 2010; 30: 1183–1198. DOI:10.1148/rg.305095073
3. Баженова Д.А., Пучкова О.С., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Современное представление о корреляции сосудистых кальцинатов молочной железы с кальцинатами в коронарных артериях // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – No 2. – 134–142. [Bazhenova DA, Puchkova OS, Mershina EA, Sinicyn VE. Sovremennoe predstavlenie o korrelyacii sosudistyh kal'cinatov molochnoj zhelezy s kal'cinatami v koronarnyh arterijah [The Present View of the Correlation of Breast Vascular Calcifications with Coronary Artery Calcifications]. *Vestnik rentgenologii i radiologii [Journal of Radiology and Nuclear Medicine]*. 2021; 102 (2): 134–142. (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-2-134-142
4. Birdwell RL, Morris EA., Wang S-C, Parkinson BT. *Breast: Top 100 Diagnoses*. – W.B. Saunders Company, 2003.
5. Цанова И.А., Булгакова С.В., Меликова А.В. Субклинический гипотиреоз: лечить или наблюдать? // Вестник медицинского института «Реавиз» (Реабилитация, Врач и Здоровье). – 2020. – No 6. – С. 98–108. [Canava IA, Bulgakova SV, Melikova AV. Subklinicheskiy gipotireoz: lechit' ili nabljudat'? [Subclinical hypothyroidism: treat or watch?]. *Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz» (Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e) [Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, doctor and health)]*. 2020; 48(6): 98-108. (In Russ.). DOI:10.20340/vmirvz.2020.6.12
6. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения // Медицинский Совет. 2016 – No 3. – С. 79–81. [Morgunova TB, Fadeev VV. Gipotireoz: sovremennye principy diagnostiki i lechenija. [Hypothyroidism: current diagnostic and treatment principles]. *Medicinskij Sovet. [Medical Council]*. 2016; (3): 79-81. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-3-79-81
7. Huang C-W, Li BH, Kristi R, et al. Association between hypothyroidism and chronic kidney disease observed among an adult population 55 years and older. *Medicine*. 2020; 99 (17): p e19569. DOI: 10.1097/MD.000000000019569
8. Chuang SH, Chen YP, Huang SW, Kuo YJ. Association between adhesive capsulitis and thyroid disease: a meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2023; 32 (6):1314-1322. DOI: 10.1016/j.jse.2023.01.033
9. Gopinath B, Liew G, Kifley A, Mitchell P. Thyroid Dysfunction and Ten-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016; 57 (13): 5273-5277. DOI: 10.1167/iovs.16-19735
10. Ning Y, Cheng Y, Liu L. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med*. 2017; 15: 21. DOI: 10.1186/s12916-017-0777-9
11. Panday P, Arcia Franchini AP, Iskander B. Subclinical Hypothyroidism in Geriatric Population and Its Association

- With Heart Failure. *Cureus*. 2021; 13 (4): e14296. DOI: 10.7759/cureus.14296
12. Zhang Y, Kim BK, Chang Y, et al. Thyroid hormones and coronary artery calcification in euthyroid men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34 (9): 2128-34. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303889
 13. Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15 (Suppl 2): S107-12. DOI: 10.4103/2230-8210.83339
 14. Chang X, Zhang B, Lihua L, Feng Z. T3 inhibits the calcification of vascular smooth muscle cells and the potential mechanism. *Am J Transl Res*. 2016; 8 (11):4694-4704
 15. Tanaka Y, Ooike M, Watanabe K, et al. Severe calcification of systemic blood vessel walls caused by continuous hypercalcemia in a cat with congenital hypothyroidism. *J Vet Med Sci*. 2020; 82 (10): 1506-1510. DOI: 10.1292/jvms.20-0391
 16. Verrotti A, Greco R, Altobelli E, et al. Bone Metabolism in Children with Congenital Hypothyroidism - A Longitudinal Study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1998; 11 (6): 699-706. DOI: 10.1515/JPEM.1998.11.6.699
 17. Zhang J, Chang JR, Duan XH, et al. Thyroid hormone attenuates vascular calcification induced by vitamin D3 plus nicotine in rats. *Calcif Tissue Int*. 2015; 96 (1): 80-7. DOI: 10.1007/s00223-014-9934-8
 18. Silva N, Santos O, Morais F, et al. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171 (3): 327-34. DOI: 10.1530/EJE-14-0031
 19. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (8):730-7. DOI: 10.1016/j.jacc.201
 20. Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, et al. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. *Circ Res*. 2017; 121 (12): 1392-1400. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311603