



Петрова Е.Б.^{1,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Маркеры воспаления и сердечно-сосудистые риски у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено в рамках НИОК(ТР) по заданию 02.32 «Разработать и внедрить метод прогнозирования развития атеросклероза у пациентов с гипо- и гипертиреозом» подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» 2021–2025 годы. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получал.

Этическое заявление и информированное согласие. Цели, задачи и дизайн исследования, список сотрудников, вошедших в состав исполнителей, бланк индивидуальной регистрационной карты участника исследования, форма анкеты пациента, информация для участника исследования и форма информированного согласия рассмотрены на заседаниях независимых этических комитетов Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (протокол заседания № 1 от 18.01.2022) и Минского городского клинического эндокринологического центра (протокол № 1 от 31.03.2022). Все участники исследования были проинформированы о целях и методологии исследования, предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

Благодарность. Автор выражает благодарность сотрудникам Республиканского научно-практического центра «Кардиология»; сотрудникам кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета; администрации и сотрудникам 4-й городской клинической больницы имени Н.Е. Савченко, Городской клинической больницы скорой медицинской помощи, Минского городского клинического эндокринологического центра, Солигорской центральной районной больницы, поликлиники ОАО «Беларуськалий» – за помощь в наборе пациентов.

Подана: 15.08.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: katrin.sk-81@tut.by

Резюме

Цель. Оценить взаимосвязь гиперлипидемии, лабораторных маркеров воспаления и выраженности атеросклеротического поражения коронарных и прецеребральных артерий у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ).

Дизайн. Поперечное когортное исследование с анализом данных 170 лиц трудоспособного возраста (55 мужчин и 115 женщин) без клинических признаков и анамнеза ишемической болезни сердца и хронического нарушения мозгового кровообращения.

Материалы и методы. На основании оценки гормонального статуса щитовидной железы (ЩЖ) сформировано 2 группы пациентов: 120 – лабораторно подтвержденным СГ (уровень тиреотропного гормона $>4,0$ мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов) и 50 пациентов без дисфункции ЩЖ. Группы сопоставимы по возрасту ($53,27 \pm 9,3$ года и $49,21 \pm 9,07$ года соответственно), гендерному составу, наличию и степени тяжести артериальной гипертензии, отягощенному семейному анамнезу ранних сердечно-сосудистых событий, курению. Выполнены компьютерная томография сердца с контрастированием коронарных артерий, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, определение липидного спектра, биомаркеров воспаления и деградации межклеточного матрикса.

Обработка полученных данных с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA), различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$).

Результаты. Комбинированное атеросклеротическое поражение коронарного и прецеребрального бассейнов наблюдалось у 27,5% ($n=33$) ощущающих себя здоровыми пациентов с СГ против 6,0% ($n=3$) лиц с нормальной функцией ЩЖ ($F=0,057$; $p < 0,001$). Среднегрупповые значения интерлейкина-1, матриксной металлопротеиназы 9-го типа (MMP-9) и индекса MMP-9/TIMP-1 в группе пациентов с СГ в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ были выше и составили: 1,06 (0,14–2,76) пг/мл против 0,34 (0–1,28) пг/мл ($U=973,0$; $p < 0,01$), 244,43 (164,51–328,83) нг/мл против 190,6 (148,76–254,83) нг/мл ($U=548,5$; $p=0,007$) и 3,52 (1,8–5,75) нг/мл против 3,05 (1,87–4,65) нг/мл ($U=587,5$; $p=0,041$); выше был удельный вес лиц с атерогенным типом гиперлипидемии (91,7% ($n=110$) против 68,0% ($n=34$) ($\chi^2=15,26$; $p=0,0001$) и уровнем высокочувствительного С-реактивного протеина (hsCRP) более 3,0 мг/л: 25% ($n=30$) против 10% ($n=5$) ($\chi^2=4,43$; $p < 0,05$).

Заключение. Установленные взаимосвязи между нарушением функционального статуса ЩЖ и дислипидемией, масштабами атеросклеротического поражения коронарного и прецеребрального бассейнов, биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса указывают на прямое и опосредованное участие дисфункции ЩЖ в патогенезе атеросклеротического ремоделирования. Обозначенный вклад вторичной гиперлипидемии в поддержании хронического воспаления и стимуляции процессов раннего сосудистого старения еще раз напоминает о целесообразности детальной оценки липидного спектра, как об оптимальной коррекции гормонального статуса, так и своевременном применении у коморбидных пациентов с тиреоидной патологией оптимальных атеросклероз-визуализирующих методик, немедикаментозной и медикаментозной гиполипидемической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: гиперлипидемия, атеросклероз, коронарные артерии, прецеребральные (брахиоцефальные) артерии, щитовидная железа, гипотиреоз, цитокины, высокочувствительный С-реактивный протеин (hsCRP), матриксная металлопротеиназа 9-го типа (MMP-9), тканевой ингибитор металлопротеиназы 1-го типа (TIMP-1)

Petrova E.^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Markers of Inflammation and Cardiovascular Risks in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding. The study was carried out within the framework of research work on assignment 02.32 "To elaborate and implement a method for predicting atherosclerosis in patients with hypo- and hyperthyroidism" of the subprogram "Cardiology and Cardiac Surgery" within the state scientific and technical program "Scientific and technical assurance of the quality and availability of medical services" for 2021–2025. The author did not receive financial support from drug or medical device manufacturing companies.

Ethics statement and informed consent. The study aims, objectives and design, the list of staff included in the study participants, the individual registration card for the study executors, the patient questionnaire form, information for the study participant and the informed consent form were adopted at the meetings of independent ethics committees of the Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (the protocol of a meeting No. 1 dated 01/18/2022) and Minsk City Endocrinology Center (the protocol of a meeting No. 1 dated 03/31/2022). All study participants were informed about the purposes and methodology of the study and provided written consent for their participation and data publication.

Acknowledgements. The author express their gratitude to the administration and staff of the Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology"; Department of Cardiology and Internal Diseases of the Belarusian State Medical University, 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, City Clinical Hospital of Emergency Care, Minsk City Endocrinology Dispensary, Salihorsk Central District Hospital, and polyclinic of Belaruskali JSC to assist in material collection.

Submitted: 15.08.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: katrin.sk-81@tut.by

Abstract

Purpose. To assess the relationship between hyperlipidemia, laboratory markers of inflammation, and the severity of coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism (SH).

Design. A cross-sectional cohort study analyzing data from 170 patients of working age (55 men and 115 women) with different hormonal status of the thyroid gland (thyroid without clinical signs and history of coronary heart disease (CHD) and chronic cerebrovascular accident was carried out.

Materials and methods. Based on the assessment of the hormonal status of the thyroid gland, 2 groups of patients were formed: patients with laboratory-confirmed SH (thyroid-stimulating hormone level >4.0 mIU/l, with normal characteristics of free fractions of thyroid hormones) (n=120), and patients without thyroid dysfunction (n=50). The groups formed were comparable in age, gender composition, presence and severity of hypertension, aggravated family history of early cardiovascular events, and smoking. All patients underwent coronary computed tomography angiography (also called coronary CT angiography or CCTA), ultrasound examination of the carotid arteries, determination of the lipid spectrum, biomarkers of inflammation and degradation of the intercellular matrix. Processing of the obtained data using statistical packages Excel, Statistica (version 10.0, StatSoft, Inc., USA), and differences between the indicators were considered significant at the value of the error-free prediction equal to or higher than 95% (p<0.05).

Results. We found combined atherosclerotic lesions of the coronary and carotid arteries in 27.5% (n=33) of apparently healthy patients with SH vs 6.0% (n=3) of subjects with

normal thyroid function ($F=0.057$; $p<0.001$). The mean group values of IL-1, matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9), and the MMP-9/TIMP-1 index in the group of patients with SH were higher when compared to the group without thyroid dysfunction: 1.06 (0.14–2.76) pg/ml vs 0.34 (0–1.28) pg/ml ($U=973.0$; $p<0.01$), 244.43 (164.51–328.83) ng/ml vs 190.6 (148.76–254.83) ng/ml ($U=548.5$; $p=0.007$) and 3.52 (1.8–5.75) ng/ml vs 3.05 (1.87–4.65) ng/ml ($U=587.5$; $p=0.041$); the share of subjects with atherogenic type of hyperlipidemia (91.7% ($n=110$) vs 68.0% ($n=34$) ($\chi^2=15.26$; $p=0.0001$) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level over 3.0 mg/l: 25% ($n=30$) vs 10% ($n=5$) ($\chi^2=4.43$; $p<0.05$) was higher.

Conclusion. The established relationships between the impairment of the functional status of the thyroid gland and dyslipidemia, the extent of coronary and carotid artery atherosclerosis, biomarkers of inflammation and degradation of the intercellular matrix indicate the direct and indirect participation of thyroid dysfunction in the pathogenesis of atherosclerotic remodeling. The indicated contribution of secondary hyperlipidemia to the maintenance of chronic inflammation and stimulation of early vascular aging processes once again reminds us of the advisability of a detailed assessment of the lipid spectrum, optimal correction of both hormonal status and the timely use of optimal atherosclerosis-imaging techniques, non-drug and drug lipid-lowering therapy in comorbid patients with thyroid pathology in order to prevent cardiovascular events.

Keywords: hyperlipidemia, atherosclerosis, coronary arteries, precerebral (brachiocephalic) arteries, thyroid gland, hypothyroidism, cytokines, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1)

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно пресс-релизу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 7 из 10 ведущих причин инвалидности и смертности в мире – неинфекционные заболевания, а лидирующую позицию удерживают болезни системы кровообращения (БСК) [1]. Каждый второй представитель развитых стран в возрасте старше 40 лет погибает от последствий атеротромбоза. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. от атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения и их осложнений во всем мире будут умирать более 20 млн человек в год [1].

За 2020 год ишемическая болезнь сердца (ИБС) указана причиной смерти у 126 миллионов человек по всему миру, что составило около 16% от всех смертей [2]. Все чаще диагностируется острое и хроническое ухудшение перфузии коронарного бассейна у молодых пациентов, нередко – в отсутствие дискомфорта или боли. Отсутствие клиники нередко ведет к позднему обращению за медицинской помощью [3].

Заболеваемость ОНМК ежегодно в мире составляет до 17,0 млн человек, смертность – около 6 млн в год. Среди всех инсультов около 80% – ишемического характера, причем 95% ассоциированы с осложнениями эмболического характера из бляшек, локализирующихся в экстракраниальных отделах артериальной системы. Доля ишемических инсультов молодого возраста (18–45 лет) среди всех возрастных категорий составляет 14–18%, а частота колеблется от 7 до 100 случаев на 100 000 населения в год в зависимости от экономического уровня развития страны, причем

начиная с 80-х годов прошлого столетия она неуклонно растет [1, 4]. Лишь около 15% пациентов, перенесших ОНМК, имеют в анамнезе четкие указания на наличие предшествовавшей неврологической симптоматики [5].

Проблема «раннего сосудистого старения» и агрессивного течения атерогенеза остро ставит вопрос поиска новых его детерминант. На сегодняшний день существует и разрабатывается множество гипотез развития дислипидемии и патогенеза атеросклероз-ассоциированных осложнений. Важную роль в формировании и масштабах атеросклеротического повреждения играет воспаление и иммунный ответ [6]. Значимым для клиницистов, помимо локализации и масштабов атеросклеротического поражения, являются характеристики стабильности и нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). Дискутабельным остается вопрос о роли в становлении дислипидемии и патогенезе атеротромбоза коморбидных состояний, в том числе широко распространенной во всем мире патологии щитовидной железы (ЩЖ).

Согласно данным ВОЗ, в перечне эндокринных заболеваний патология ЩЖ железы занимает «почетное» второе место после нарушения углеводного обмена. Значительную роль в «портрете» тиреоидной патологии играют экзогенные (йодный дефицит и низкая обеспеченность микронутриентами, последствия воздействия ионизирующей радиации и т. д.) и генетические факторы [7].

Гипотиреоз – это заболевание, сопровождающееся снижением функции щитовидной железы, диагностируемое при лабораторном повышении тиреотропного гормона (ТТГ) >4,0 мМЕ/л и нормальных значениях левотироксина и трийодтиронина (субклинический гипотиреоз) или сниженных значениях периферических гормонов (манифестный гипотиреоз) [8]. Некомпенсированный гипотиреоз характеризуется ухудшением качества жизни и серьезными кардиометаболическими нарушениями [9–12]. Вместе с тем риск развития ССЗ может повышаться и при его субклинической форме [13–15].

Изучение эпидемиологии, патогенетических аспектов взаимодействия и вклада дисфункции щитовидной железы в становление кардиоваскулярной патологии, поиск новых возможностей снижения ассоциированных кардиоваскулярных рисков находится в фокусе приоритетных направлений здравоохранения во всем мире.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь гиперлипидемии, лабораторных маркеров воспаления и выраженности атеросклеротического поражения коронарных и прецеребральных артерий у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: поперечное, когортное. Проанализированы анамнез, клинические и лабораторно-инструментальные данные 170 пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ (55 мужчин и 115 женщин) без клинических признаков и анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС) и хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК). На момент включения в исследование терапии статинами, левотироксином, анти тиреоидными или йодсодержащими препаратами данные пациенты не получали.

Критерии не включения/исключения из исследования: анамнез и клинические проявления ХИБС и ХНМК (на основании жалоб пациентов, заполнения опросников

(модифицированного опросника Роуза, монреальской шкалы скрининговой оценки когнитивных функций) и изучения имеющейся медицинской документации), тяжелая стадия артериальной гипертензии и/или невозможность медикаментозно скорректировать цифры артериального давления до целевых значений, ожирение 2–3-й степени, сахарный диабет, терминальная стадия хронических заболеваний печени и почек, заболевания соединительной ткани, иммунодефицитные состояния, онкопатология, употребление психоактивных веществ, недееспособность вследствие психического расстройства, отказ от участия в исследовании.

На основании анализа лабораторных показателей уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободных фракций тироксина и трийодтиронина было сформировано 2 группы, куда вошло 120 пациентов с субклиническим гипотиреозом и 50 пациентов без дисфункции ЩЖ. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, наличию и степени тяжести артериальной гипертензии, отягощенному семейному анамнезу ранних кардиоваскулярных событий, курению (табл. 1). Средний возраст составил $53,27 \pm 9,3$ года и $49,21 \pm 9,07$ года соответственно.

Компьютерная томография сердца с контрастированием коронарных артерий проводилась на двухэнергетическом аппарате экспертного класса Siemens SOMATOM Force (Германия), на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца. Гемодинамически значимым считали стеноз коронарных артерий более 50%. Более подробно описание методики и подготовка пациентов к исследованию изложены нами в предшествовавших публикациях [16].

С целью верификации атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий выполнено ультразвуковое исследование на аппарате экспертного класса Philips EPIQ 7 с применением линейного датчика L12-3 с частотой 3–12 МГц, в режиме 2D (В), цветовом доплеровском режиме, режимах импульсно-волнового доплера. АСБ считали структуру, выступающую в просвет анализируемой артерии прецеребрального бассейна на 0,5 мм и более (или 50% и более), по сравнению с величиной толщины интимы – меди прилегающих участков стенки сосуда, или структуру,

Таблица 1

Характеристики групп пациентов с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом, повышающими сердечно-сосудистые риски*

Table 1

Characteristics of groups of patients with subclinical hypothyroidism and euthyroidism that increase cardiovascular risks*

Признак	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)
Возраст, лет	$53,27 \pm 9,3$	$49,21 \pm 9,07$
Мужчины, % (n)	33,3 (40)	30,0 (15)
Женщины, % (n)	66,7 (80)	70,0 (35)
Артериальная гипертензия:	55,0 (66)	46,0 (23)
1-й степени, % (n)	31,7 (38)	28,0 (14)
2-й степени, % (n)	23,3 (28)	18,0 (9)
Курение, % (n)	10,8 (13)	10,0 (5)
Ожирение I степени (ИМТ 30–34,9 кг/м ²)	30,8 (37)	22,0 (11)
Наследственный анамнез ранней ИБС, % (n)	85,0 (102)	82,0 (41)

Примечания: * по основным характеристикам статистически значимых различий с группой без дисфункции ЩЖ не выявлено; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела.

выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние от границы раздела адвентиция – медиа до границы раздела интима – просвет сосуда. Выраженность стеноза прецеребральных артерий определяли согласно критериям ECST как отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета анализируемой артерии в месте стеноза, представленное в процентах [17]. За ультразвуковые критерии нестабильной АСБ принимали характеристики, полученные при визуальной оценке бляшки в серой шкале: гипо- и анэхогенная структура бляшки, гетерогенная структура бляшки и признаки неровной поверхности АСБ.

Фенотип гиперлиппротеинемии определялся согласно действующей классификации ВОЗ (1972), предложенной D. Fredrickson [2] с учетом характеристик липидограммы. Биохимические показатели липидного спектра (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеины низкой и высокой плотности (АпоВ и АпоА1)) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США).

Концентрацию высокочувствительного С-реактивного протеина (hsСРБ) определяли с помощью иммунотурбодиметрического теста, суть которого заключалась в получении концентрации вышеуказанного пептида методом кинетики фиксированного времени с помощью колориметрического определения взаимодействия антигена и антитела между антителами к человеческому СРБ, фиксированными на полистироловых частицах и СРБ, наличествующими в пробе. Исследование также проводилось с использованием анализатора Architect c4000 (Abbott, США).

Содержание в плазме интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) определяли методом трехстадийного «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моно- и поликлональных антител наборами «Интерлейкин-1-ИФА-БЕСТ» и «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (Вектор Бест, РФ).

Состояние межклеточного матрикса во многом обеспечивается оптимальным балансом матриксной металлопротеиназы 9-го типа (ММР-9) и активностью ее ингибиторов. Количественный анализ ММР-9 проводили с использованием ИФА-наборов Thermo Fisher согласно инструкции производителя. Для количественного определения человеческого тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМР-1) в образцах сыворотки использовали метод иммуноферментного анализа. В работе использован набор Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit (Human, Германия).

Результаты всех ИФА-исследований оценивались с помощью оборудования Sunrise (Tecan, Австрия).

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA). Для статистического описания выборок с нормальным распределением применялся расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m); выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, – медианы (Me) и межквартильного размаха (25–75-й процентиля). Сопоставление межгрупповых данных по количественному признаку проводилось при помощи критерия Стьюдента (t) или U-критерия Манна – Уитни соответственно. С целью сравнения групп по качественным признакам использовали анализ частоты

встречаемости признака согласно критерию соответствия (χ^2) либо точному критерию Фишера (F). Для определения взаимосвязи двух признаков применен корреляционный анализ с использованием метода Спирмена. Оценивались значимость, направление связи и сила корреляционных взаимодействий: при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ – слабая, $0,3-0,69$ – умеренная, $0,7$ и более – сильная связь. Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или более 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателей липидограммы (табл. 2) продемонстрировал в группе пациентов с СГ статистически значимо выше показатели: общего холестерина ($5,7 \pm 0,12$ ммоль/л против $5,09 \pm 0,10$ ммоль/л; $p = 0,014$), триглицеридов ($1,39 \pm 0,07$ ммоль/л против $1,03 \pm 0,10$ ммоль/л; $p = 0,014$), ХС-ЛПНП ($3,98 \pm 0,02$ ммоль/л против $3,05 \pm 0,13$ ммоль/л; $p = 0,005$), апоВ ($1,18 \pm 0,04$ ммоль/л против $0,99 \pm 0,02$ ммоль/л; $p = 0,027$), индекса апоВ/апоА1 ($0,77 \pm 0,03$ ммоль/л против $0,61 \pm 0,02$ ммоль/л; $p = 0,031$). Среднегрупповые значения антиатерогенных ХС-ЛПВП в группе пациентов с СГ составили $1,03 \pm 0,11$ ммоль/л против $1,48 \pm 0,06$ ммоль/л в группе пациентов без дисфункции ЩЖ ($p = 0,032$).

Согласно рекомендованной ВОЗ классификации гиперлипидемий, у бессимптомных пациентов с СГ удельный вес лиц с атерогенным типом гиперлипидемии был значимо выше в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ: 91,7% ($n = 110$) против 68,0% ($n = 34$) ($\chi^2 = 15,26$; $p = 0,0001$). Из них IIa тип гиперлипидемии диагностирован у 66,7% ($n = 80$) против 50,0% ($n = 25$) ($\chi^2 = 4,15$; $p = 0,042$), IIb тип гиперлипидемии – у 25,0% ($n = 30$) пациентов с гипофункцией ЩЖ и 18,0% ($n = 9$) пациентов без патологии ЩЖ соответственно.

Среднегрупповые показатели гемостазиограммы у пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ представлены в табл. 3. Статистически значимого межгруппового различия по параметрам активированного частичного тромбопластинового

Таблица 2
Характеристики липидограммы включенных в исследование пациентов с субклиническим гипотиреозом

Table 2
Lipidogram (lipid profile) of patients with subclinical hypothyroidism

	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)	p
ОХ	$5,70 \pm 0,12$	$5,09 \pm 0,10$	0,014
ТГ	$1,39 \pm 0,07$	$1,03 \pm 0,10$	0,014
ХС-ЛПВП	$1,03 \pm 0,11$	$1,48 \pm 0,06$	0,032
ХС-ЛПНП	$3,98 \pm 0,02$	$3,05 \pm 0,13$	0,005
Индекс атерогенности	$3,33 \pm 0,11$	$2,68 \pm 0,16$	0,010
апоА1	$1,65 \pm 0,03$	$1,66 \pm 0,05$	0,864
апоВ	$1,18 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,02$	0,027
апоВ/апоА1	$0,77 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,02$	0,031

Примечания: ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, апоВ и апоА1 – аполипопротеины низкой и высокой плотности.

Таблица 3
Показатели гемостазиограммы у пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы
Table 3
Hemostasiogram indicators in patients with different hormonal status of the thyroid gland

Параметр	Референтный интервал	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)	U	p
АЧТВ, с.	24,3–35,0	29,6 (27,5–33,7)	30,1 (28,6–32,0)	1760,5	0,918
ТВ, с.	14,0–21,0	15,5 (11,8–21,6)	19,1 (13,5–21,0)	1597,0	0,414
МНО	0,85–1,15	1,0 (0,94–1,05)	1,02 (0,98–1,05)	1617,0	0,429
Фибриноген (по Клаусу), г/л	2,0–3,93	2,9 (2,4–3,3)	2,5 (2,3–2,9)	1284,5	0,020
Д-димер, нг/мл	32,0–350,0	228,3 (136,0–441,1)	200,6 (155,8–312,9)	1586,0	0,591

Примечания: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), международного нормализованного отношения (МНО), уровня Д-димера не было.

В группе пациентов с СГ среднегрупповая концентрация фибриногена получена выше, чем в группе пациентов без дисфункции щитовидной железы: 2,9 (2,4–3,3) г/л против 2,5 (2,3–2,9) г/л, при U=1284,5 и p<0,05.

Среднегрупповое значение hsCRP в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом составило 1,49 (0,78–3,11) мг/л против 0,94 (0,48–1,32) мг/л (U=1457,0; p=0,048) в группе пациентов без дисфункции ЩЖ.

Низкому кардиоваскулярному риску соответствует интервал hsCRP 0–1 мг/л. Концентрация в пределах 1–3 мг/л свидетельствует о среднем, а превышение уровня более 3 мг/л – о высоком риске сердечно-сосудистых событий [18]. Распределение пациентов в зависимости от величины hsCRP в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом представлено в табл. 4.

В группе пациентов с СГ в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ выше был удельный вес лиц с концентрацией hsCRP более 3,0 мг/л: 25% (n=30) против 10% (n=5) ($\chi^2=4,43$; p< 0,05) (рис. 1).

Таблица 4
Распределение пациентов с различным тиреоидным статусом в зависимости от величины высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), % (n)
Table 4
Distribution of patients with different thyroid status depending on the level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), % (n)

Концентрация hsCRP, мг/л	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)	χ^2	p
Менее 1,0	37,5 (45)	72,0 (36)	16,84	0,0000
1,0–3,0	37,5 (45)	18,0 (9)	6,19	0,0128
Более 3,0 (менее 5)	25 (30)	10 (5)	4,86	0,0275

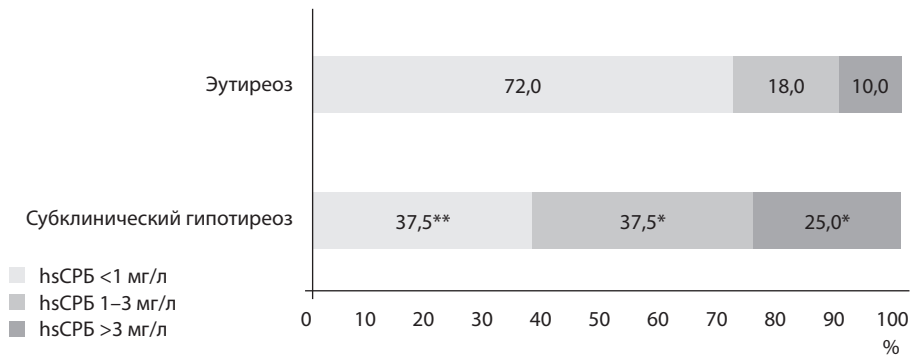


Рис. 1. Удельный вес лиц с концентрацией hsCRP более 3,0 мг/л в группах пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы

Примечания: hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок; * достоверность различия показателей при сравнении с группой без нарушения функции щитовидной железы при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$.

Fig. 1. Share of subjects with hsCRP concentrations greater than 3.0 mg/L in patients with different thyroid hormonal status

Статистически значимого различия по концентрации ФНО-альфа у пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ получено не было: 1,13 (0,59–2,25) пг/мл и 1,37 (0,93–2,04) пг/мл ($U=1153,5$; $p=0,142$).

Среднегрупповые значения ИЛ-1 в группе пациентов с СГ в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ были выше и составили: 1,06 (0,14–2,76) пг/мл против 0,34 (0–1,28) пг/мл ($U=973,0$; $p < 0,01$) (рис. 2).

Среднегрупповые концентрации ММР-9 и TIMP-1 у пациентов с различным тиреоидным статусом представлены в табл. 5. В группе пациентов с СГ показатель ММР-9 и индекс ММР-9/TIMP-1 составили 244,43 (164,51–328,83) нг/мл против 190,6

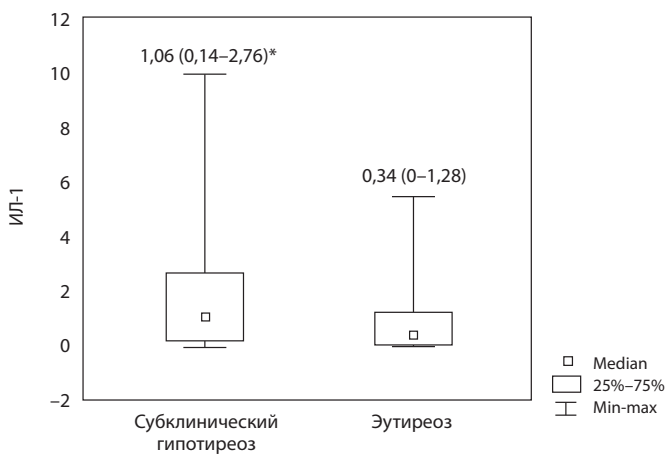


Рис. 2. Среднегрупповое значение уровня интерлейкина (ИЛ)-1 в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом ($p < 0,01$)

Fig. 2. Interleukin (IL)-1 levels in patients with subclinical hypothyroidism ($p < 0,01$)

Таблица 5

Концентрация матриксной металлопротеиназы (ММР-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМР1) у пациентов с различным тиреоидным статусом

Table 5

Matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1) levels in patients with different thyroid status

Показатель	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)	U	p
ММР-9, нг/мл	244,43 (164,51–328,83)	190,6 (148,76–254,83)	548,5	0,007
ММР-9/ТИМР-1	3,52 (1,8–5,75)	3,05 (1,87–4,65)	587,5	0,041

(148,76–254,83) нг/мл (U=548,5; p=0,007) и 3,52 (1,8–5,75) нг/мл против 3,05 (1,87–4,65) нг/мл (U=587,5; p=0,041) в группе пациентов с нормальной функцией ЩЖ.

По данным КТ-КАГ у пациентов с СГ наличие признаков атеросклеротического поражения коронарного бассейна зафиксировано у 49,4% (n=41) против 19,3% (n=6) в группе пациентов с нормальным гормональным статусом ЩЖ ($\chi^2=8,41$; p<0,01). Атеросклероз коронарных артерий с АСБ <50% верифицирован у 44,6% (n=37) обследованных с СГ против 18,5% (n=5) без дисфункции щитовидной железы ($\chi^2=7,9$; p<0,01). Атеросклеротическое поражение с АСБ >50% зафиксировано у 4,8% (n=4) бессимптомных пациентов с гипофункцией щитовидной железы. Многососудистое атеросклеротическое поражение (2 и более) коронарных артерий выявлено у 36,1% (n=30) лиц с СГ против 3,2% (n=1) у лиц с нормальным тиреоидным статусом (F=0,108; p<0,001).

Наличие признаков атеросклеротического поражения прецеребральных артерий верифицировано у 69,2% (n=83) обследованных с СГ против 32,0% (n=16) лиц с нормальной функцией ЩЖ ($\chi^2=20,05$; p<0,001). В группе пациентов с СГ выше был удельный вес лиц с многососудистым атеросклеротическим поражением – 48,3% (n=58) против 12,0% (n=6) ($\chi^2=19,85$; p<0,001), одним или сочетанием нескольких признаков нестабильности АСБ – 42,5% (n=51) против 16,0% (n=8) ($\chi^2=10,94$; p<0,01).

Комбинированное атеросклеротическое поражение коронарного и прецеребрального бассейнов по данным использованных визуализирующих методик наблюдалось у 27,5% (n=33) ощущающих себя здоровыми пациентов с СГ против 6,0% (n=3) лиц с нормальной функцией щитовидной железы (F=0,057; p<0,001) (рис. 3).

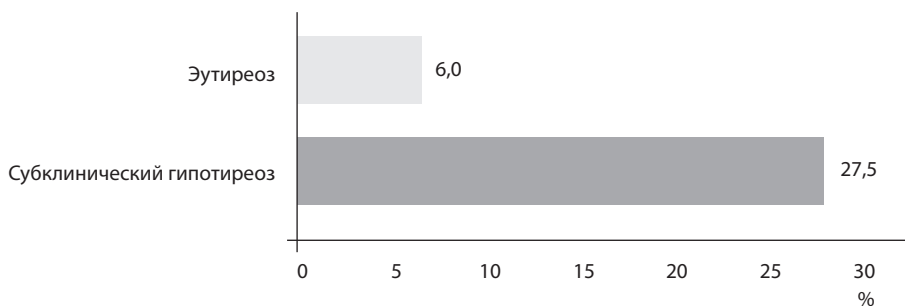


Рис. 3. Доля лиц с комбинированным поражением коронарного и прецеребрального бассейнов при p<0,001

Fig. 3. Share of subjects with combined lesions of the coronary and carotid arteries at p<0.001

Установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между лабораторно подтвержденным СГ и атерогенным типом гиперлипидемии ($r=0,52$; $p<0,05$), наличием признаков атеросклеротического ($r=0,34$; $p<0,05$) и многососудистого поражения коронарного бассейна ($r=0,38$; $p<0,05$) по данным КТ-КАГ, наличием признаков атеросклеротического ($r=0,49$; $p<0,05$) и многососудистого поражения прецеребрального бассейна ($r=0,43$; $p<0,05$) по данным УЗИ БЦА.

Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между наличием у пациентов лабораторно подтвержденного СГ и фактических значений ТТГ с характеристиками цитокинового профиля пациентов: ИЛ-1 – $r=0,40$; $p<0,05$ и $r=0,30$; $p<0,05$, MMP-9 – $r=0,30$; $p<0,05$ и $r=0,30$; $p<0,05$. Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между уровнями hsCRP и MMP-9 ($r=0,39$; $p<0,05$), фибриногеном ($r=0,47$; $p<0,05$). Установлена обратная средней силы корреляционная связь между уровнем ХС-ЛПВП и ФНО-альфа ($r=-0,31$; $p<0,05$), hsCRP ($r=-0,30$; $p<0,05$), лабораторно подтвержденным СГ ($r=-0,38$; $p<0,05$) и фактическим уровнем ТТГ ($r=-0,38$; $p<0,05$).

Анализ взаимосвязи между масштабами атеросклеротического поражения коронарного и прецеребрального бассейнов и маркерами воспаления, балансом концентрации матриксной металлопротеиназы и уровнем тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 представлен в табл. 6.

Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между уровнем фибриногена и наличием у считающих себя здоровыми пациентов с различным гормональным профилем ЩЖ атеросклероза БЦА ($r=0,34$; $p<0,05$), в том числе с признаками нестабильности АСБ ($r=0,30$; $p<0,05$), атеросклероза коронарных артерий ($r=0,30$; $p<0,05$) и многососудистого поражения по данным КТ-КАГ ($r=0,32$; $p<0,05$). Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между индексом концентрации матриксной металлопротеиназы 9-го типа к уровню тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и наличием КТ-признаков атеросклероза ($r=0,38$; $p<0,05$), многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий ($r=0,30$;

Таблица 6

Взаимосвязь между масштабами атеросклеротического поражения коронарного и прецеребрального бассейнов и маркерами воспаления, балансом концентрации матриксной металлопротеиназы и уровнем тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (значение коэффициента корреляции Спирмена, r ; при $p<0,05$)

Table 6

Relationship between the extent of atherosclerosis of the coronary and carotid arteries and inflammatory markers, the balance of matrix metalloproteinase concentrations and the level of tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (the value of the Spearman correlation coefficient, r ; at $p<0,05$)

Показатель	ИЛ-1	ФНО-α	MMP9/ TIMP1	hsCRP	Фибриноген
УЗИ признаки атеросклероза БЦА	0,22	0,06	0,10	0,17	0,34
АСБ 2 и более БЦА	0,30	0,11	0,04	0,22	0,23
Нестабильные АСБ в БЦА	0,30	0,04	0,12	0,33	0,30
КТ-признаки атеросклероза коронарных артерий	0,18	0,16	0,38	0,16	0,30
АСБ 2 и более коронарных артерий	0,19	0,21	0,30	0,31	0,32

Примечания: ИЛ – интерлейкин, пг/мл; ФНО-α – фактор некроза опухолей альфа, пг/мл; MMP-9 – концентрация матриксной металлопротеиназы, нг/мл; TIMP 1 – уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, нг/мл; hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л; АСБ – атеросклеротическая бляшка; БЦА – брахиоцефальные артерии; УЗИ – ультразвуковое исследование.

$p < 0,05$). Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между УЗИ-признаками нестабильности АСБ и ИЛ-1 ($r=0,30$; $p < 0,05$), уровнем фибриногена ($r=0,30$; $p < 0,05$), hsCRP ($r=0,33$; $p < 0,05$). Полученные данные еще раз подчеркивают роль воспаления в становлении и агрессивном течении атерогенеза.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Атеросклероз-ассоциированным БСК принадлежит лидирующая роль в определении продолжительности и качества жизни пациентов терапевтического профиля, формировании ХСН и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Изучению этиопатогенетических аспектов «раннего сосудистого старения», вклада эндокринной патологии в механизмы атерогенеза, особенности течения и развитие клинических исходов у пациентов с коморбидной патологией посвящено большое количество отечественных и зарубежных публикаций. Результаты многих исследований подтвердили прямое и опосредованное влияние манифестного гипотиреоза на течение атеросклероза и развитие кардиоваскулярных осложнений [12, 19, 20]. Но вклад субклинического гипотиреоза в нарушение баланса липидного спектра и атерогенез до конца не изучен. Нет единого представления и четкого диагностического регламента в отношении стратификации и первичной профилактики кардиоваскулярных рисков у пациентов с субклиническим атеросклерозом с коморбидной патологией.

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу формирования у считающих себя «абсолютно здоровыми» пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным, медикаментозно не скорректированным СГ вторичной атерогенной гиперлипидемии (91,7% против 68,0%, $p < 0,001$) в сочетании с недостаточностью ХС-ЛПВП ($1,03 \pm 0,11$ ммоль/л против $1,48 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$); подтверждают более агрессивное течение процессов «раннего сосудистого старения» в сравнении с лицами без дисфункции ЩЖ: комбинированное атеросклеротическое поражение коронарных и прецеребральных артерий верифицировано у 27,5% против 6,0% соответственно.

В настоящее время одной из основополагающих теорий агрессивного течения атерогенеза рассматривается хроническое воспалительное заболевание сосудов, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток. Субклиническое (low grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет развитие кардиоваскулярных катастроф и летальности. Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза, важное место занимают такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), тесно взаимодействующие друг с другом в рамках «цитокиновой» сети.

Установленные взаимосвязи между нарушением функционального статуса ЩЖ и дислипидемией, масштабами атеросклеротического поражения, биомаркерами воспаления и дегградации межклеточного матрикса; между активностью MMP-9, воспалительным ответом, атерогенным IIa и IIb типом гиперлипидемии указывают на прямое и опосредованное участие дисфункции ЩЖ в патогенезе атеросклеротического ремоделирования.



Выявление всех звеньев сердечно-сосудистого континуума на доклинической стадии находится в фокусе приоритетных направлений отечественного и зарубежного здравоохранения. Поставленная задача требует самого пристального внимания со стороны терапевтической службы к вопросам диспансеризации трудоспособного населения: введения обязательного лабораторного скрининга на предмет дисфункции ЩЖ при проведении профилактических осмотров, а у бессимптомных лиц с впервые верифицированной патологией ЩЖ – соблюдения алгоритма неинвазивной диагностики доклинических стадий атеросклероза [21].

Полученные результаты еще раз подчеркивают нежелательные перспективы «выжидательной» стратегии в отношении бессимптомных коморбидных пациентов с низким, согласно оценочным шкалам, риском сердечно-сосудистых катастроф. Обозначенный вклад вторичной гиперлипидемии в поддержании хронического воспаления и стимуляции процессов деградации межклеточного матрикса еще раз напоминает о целесообразности детальной оценки липидного спектра, а не изолированного учета уровня общего холестерина, своевременного применения у коморбидных пациентов с эндокринной патологией гиполипидемической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У считающих себя здоровыми пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным, медикаментозно не скорректированным СГ выше удельный вес лиц с комбинированным многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий, а атеросклероз протекает на фоне атерогенного IIa и IIb типов вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных ХС-ЛПВП. Установленные взаимосвязи между нарушением функционального статуса ЩЖ и дислипидемией, масштабами атеросклеротического поражения, биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса; между активностью ММР-9, цитокиновым «портретом» пациента, атерогенным IIa и IIb типом гиперлипидемии указывают на прямое и опосредованное участие дисфункции ЩЖ в патогенезе атеросклеротического ремоделирования. Обозначенный вклад вторичной гиперлипидемии в поддержание хронического воспаления и стимуляции процессов деградации межклеточного матрикса еще раз напоминает о целесообразности детальной оценки липидного спектра, своевременного применения у коморбидных пациентов с тиреоидной патологией оптимальных атеросклероз-визуализирующих методик, немедикаментозной стратегии, при необходимости – агрессивного назначения медикаментозной гиполипидемической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization: *European Health Information Gateway*. Available at: <https://gateway.euro.who.int/en/> (in Russian)
2. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
3. Petrova E., Shishko O., Statkevich T. et al. Dyslipidemia and severity of atherosclerotic coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome and subclinical hypothyroidism. *Avicenna Bulletin*. 2022;24(3):306–316. doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-306-316 (in Russian)
4. Kuzmenko N., Galagudza M. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2022;17(2):226–235. doi: 10.1177/17474930211006296

5. Kopylov F, Bykova A, Shchekochikhin D, et al. Asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries: current approaches to diagnosis and treatment. *Terapevticheskiei arkhiv*. 2017;89(4):95–100. doi: 10.17116/terarkh201789495-100 (in Russian)
6. Sergienko I, Ansheles A, Kukharchuk V. *Dyslipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnostics, therapy, comorbidity*. Moscow, 2020:295. (in Russian)
7. Mokhort T, Kolomiets N., Petrenko S. et al. Dynamic monitoring of iodine sufficiency in belarus: results and problems. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):170–179. doi: 10.14341/probl8686.5
8. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S. et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(149):163. doi: 10.1159/000438750
9. Su X., Peng H., Chen X. et al. Hyperlipidemia and hypothyroidism. *Clin. Chim. Acta*. 2022;527:61–70. doi: 10.1016/j.cca.2022.01.006
10. Zamwar U.M., Muneshwar K.N. Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. *Cureus*. 2023;30(15(9):e46241. doi: 10.7759/cureus.46241
11. Su X., Chen X., Peng H. et al. New insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;15. doi: 10.17305/bjbm.2021.6606
12. Saric M.S., Jurasic M.-J., Budincevic H. et al. The role of thyroid hormones in carotid arterial wall remodeling in women. *Rom J Intern Med*. 2022;60(1):24–33. doi: 10.2478/rjim-2021-0028
13. Petrova E., Shishko O., Statkevich T. et al. Secondary hyperlipidemia and atherosclerosis in patients with thyroid pathology. *Cardiology in Belarus*. 2022;14(6):814–829. doi: 10.34883/PI.2022.14.6.010 (in Russian)
14. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M. et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med*. 2019;110(6):530–545. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X
15. Evron J.M., Papaleontiou M. Decision Making in Subclinical Thyroid Disease. *Med Clin North Am*. 2021;105(6):1033–1045. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.014
16. Petrova E., Shishko O., Antyukh K., et al. Cardiovascular risks and unresolved issues of hypolipidemic strategy in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism. *Prescription*. 2023;26(5):541–550. doi: 10.34883/PI.2023.26.5.003 (in Russian)
17. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290–296. doi: 10.1159/000343145
18. Shcherbak S., Lisovets D., Sarana A., et al. Biomarkers of cardiovascular disease. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2019;1(2):60–76. (in Russian)
19. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H. et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39–55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174
20. Mustafina S., Ryamar O., Simonova G. et al. Functional state of the thyroid gland and blood lipid profile. *Atheroscler*. 2010;6(2):15–19. (in Russian)
21. Petrova E., Shishko O., Grigorenko E. et al. Noninvasive diagnostics of preclinical stages of coronary and precerebral atherosclerosis in patients with newly diagnosed hypo- and hyperthyroidism. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2024;8(2):2287–2299. doi: 10.51922/2616-633X.2024.8.2.2287 (in Russian)