

БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ЛИЦ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ И БЕССИМПТОМНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

**Петрова Е.Б., Огурцова С.Э., Статкевич Т.В., Бельская М.И.,
Колядко М.Г., Русских И.И., Бируля А.А., Митьковская Н.П.**

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь; Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь; Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

BIOMARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND EARLY VASCULAR AGING IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND ASYMPTOMATIC CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS

**Petrova E.B., Ogurtsova S.E., Statkevich T.V., Belskaya M., Kaliadka M.G.,
Russkikh I., Birulya A.A., Mitkovskaya N.P.**

Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus; State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus; Institute of Bioorganic Chemistry, the National Academy of Sciences of Belarus (Institute of Bioorganic Chemistry NAS of Belarus), Minsk, Republic of Belarus

The study included 170 people of working age without clinical signs of coronary heart disease. 2 groups were formed: 120 patients with subclinical hypothyroidism (SH), 50 patients who did not have disturbances in thyroid hormonal status. The mean age of the patients was: $53,27 \pm 9,3$ years and $49,21 \pm 9,07$ years. The groups were comparable in age, gender, smoking status and the presence of arterial hypertension. In patients with SH, the proportion of individuals with atherogenic IIa and IIb type hyperlipidemia was 91.7% (n=110) vs 68.0% (n=34) in individuals without thyroid dysfunction ($\chi^2=15.26$; $p=0.0001$). Multivessel atherosclerotic lesions (2 or more) of the coronary arteries were diagnosed in 25.0% (n=30) of individuals with SH who considered themselves absolutely healthy

($F=0.074$; $p=0.0001$). A direct, moderate correlation between SH and the atherogenic type of hyperlipidemia ($r=0.52$; $p<0.05$), inflammatory markers, MMP-9 activity ($r=0.30$; $p<0.05$), MMP-9/TIMP-1 balance ($r=0.30$; $p<0.05$), the presence of multivessel coronary artery disease ($r=0.38$; $p<0.05$) were established; an inverse, moderate correlation between telomerase activity and the MMP-9 level ($r=-0.31$; $p<0.05$), MMP-9/TIMP-1 index ($r = -0.30$; $p<0.05$), the values of the "new" inflammation biomarkers SIRI ($r= -0.31$; $p<0.05$) and AISI ($r= -0.30$; $p<0.05$) were established. The obtained relationships between subclinical hypothyroidism and dyslipidemia, the extent of coronary atherosclerosis, telomerase activity, biomarkers of inflammation and degradation of the extracellular matrix; between the

activity of matrix metalloproteinase type 9, inflammatory response, telomerase concentration, atherogenic Ila and IIb

Актуальность. Несмотря на успехи отечественного и зарубежного здравоохранения, болезни системы кровообращения (БСК) были и остаются основной причиной неинфекционных смертей в мире. В 2019 г. смертность по причине БСК достигла 8,9 млн. случаев в год [1]. Среди них лидирующая позиция принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнениям. Проблема «раннего сосудистого старения» и агрессивного течения атерогенеза остро ставит вопрос поиска новых его детерминант. Изучение вклада эндокринной патологии в формирование сердечно-сосудистых рисков и возможностей их предупреждения находится в фокусе приоритетных направлений охраны здоровья трудоспособного населения.

Цель исследования. Оценить характеристики липидограммы, количественные и индексированные показатели лейкоцитарной формулы, масштабы атеросклеротического поражения коронарного бассейна, установить взаимосвязь дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) с биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса, концентрацией теломеразы у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ).

Материалы и методы. В исследование включено 170 пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ (55 мужчин и 115 женщин) без клинических признаков и анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС). На момент включения в исследование терапии статинами, левотироксинами, антитиреоидными или йодсодержащими препаратами, вышеозначенные лица не получали. С учетом гормонального статуса ЩЖ сформировано 2 сопоставимых (по полу, возрасту, артериальной гипертензии, курению, семейному анамнезу ранних сердечно-сосудистых событий) группы: 120 - с СГ

hyperlipidemia indicate a significant role of thyroid dysfunction in the pathogenesis of atherosclerotic remodeling.

(уровень ТТГ > 4,0 мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов), средний возраст составил $53,27 \pm 9,3$ лет и 50 пациентов без дисфункции ЩЖ (средний возраст $49,21 \pm 9,07$ лет).

У всех включенных в исследование пациентов оценивали общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (Micros-60, АВХ, Франция). Индексы системного воспаления были рассчитаны по формулам [7]:

SIRI (Systemic Inflammation Response Index) – индекс системного воспалительного ответа) = абс. количество нейтрофилов \times абс. количество моноцитов / абс. количество лимфоцитов; AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index) – совокупный системный индекс воспаления) = абс. количество нейтрофилов \times абс. количество моноцитов \times абс. количество тромбоцитов / количество лимфоцитов.

Биохимические показатели липидного спектра выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США).

Количественный анализ MMP-9 проводили с использованием наборов ИФА «Thermo Fisher» (№ BMS2016-2) согласно инструкции производителя. Для количественного определения человеческого тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) использован набор ИФА Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit. Концентрацию теломеразы определяли с помощью набора Human TE (Telomerase) ELISA Kit (Elabscience) в соответствии с инструкцией производителя.

Оценка атеросклеротического поражения коронарного русла проведена методом компьютерной томографической ангиографии (КТ-КАГ).

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического

пакета Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA). Статистическая обработка данных выполнена с использованием 10.0 версии пакета Statistica (StatSoft, Inc., USA).

Результаты. Согласно рекомендованному ВОЗ классификационному подходу гиперлипидемий [2], у клинически здоровых 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 значения антиатерогенных ХС-ЛПВП в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом составили $1,03 \pm 0,11$ ммоль/л против $1,48 \pm 0,06$ ммоль/л в группе пациентов без дисфункции ЩЖ ($p=0,032$).

Количественные и индексированные показатели лейкоцитарной формулы бессимптомных пациентов представлены в таблице 1. У лиц с СГ статистически значимо выше были абсолютные значения нейтрофилов, моноцитов, и индексы системного воспалительного ответа и совокупного системного индекса воспаления: SIRI (0,9 (0,6-1,2) против 0,7 (0,4-0,9) ($U=1282,0$; $p=0,001$) и AISI (212,3 (142,3-289,8) против 139,5 (105,5-203,9) ($U=1307,5$; $p=0,001$).

Таблица 1. – Сравнительная оценка количественных и индексированных показателей лейкоцитарной формулы бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом и нормальным гормональным статусом щитовидной железы

Показатель	Референтный интервал	Субклинический гипотиреоз (n = 120)	Эутиреоз (n = 50)	U	p
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	2,0-5,5	3,4 (2,7-4,1)	2,8 (2,4-3,6)	1566,0	0,034
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,2-3,5	1,8 (1,5-2,2)	2,0 (1,6-2,4)	1897,5	0,492
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,08-0,6	0,5 (0,4-0,6)	0,4 (0,3-0,5)	1339,0	0,002
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	150,0-450,0	225,0 (192,0-263,0)	228,0 (207,0-262,0)	1989,5	0,772
SIRI	<1,05	0,9 (0,6-1,2)	0,7 (0,4-0,9)	1282,0	0,001
AISI	<248,0	212,3 (142,3-289,8)	139,5 (105,5-203,9)	1307,5	0,001

Примечания: AISI – совокупный системный индекс воспаления, SIRI - индекс системного воспалительного ответа.

Пороговые значения, ассоциированные с атеросклеротическим поражением и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, составляют для SIRI>1,05 и AISI>248 [3]. У пациентов с СГ доля лиц с SIRI>1,05 составила 46,7% (n=56) против 8,0% (n=4) ($\chi^2=23,11$; $p=0,000$); с AISI>248 - 36,7% (n=44) против 8,0% (n=4)

лиц без дисфункции щитовидной железы ($\chi^2=14,31$; $p=0,000$).

В группе пациентов с СГ показатель MMP-9 и индекс MMP-9/ TIMP-1 составили 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 ($U=587,5$; $p=0,041$) в группе

пациентов с нормальной функцией ЩЖ. В группе лиц с СГ концентрация теломеразы составила 7,9 (6,4-9,6) против 9,6 (7,7-10,2) нг/мл у пациентов без дисфункции ЩЖ ($U=882,5$; $p=0,009$):

Полисосудистое атеросклеротическое поражение (2 и более) коронарных артерий диагностировано у 25,0% ($n=30$) считавших себя абсолютно здоровыми лиц с СГ ($F=0,074$; $p=0,0001$) (таблица 2).

Таблица 2. - Характеристика атеросклеротического поражения коронарных артерий методом КТ-КАГ у пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ, % (n)

Признак	Субклинический гипотиреоз (n = 83)	Эутиреоз (n = 31)
Общий КИ по методу Агатстона, ед, Ме (25–75 %)	128,0 (0 – 141,0)*	0 (0 – 5,0)
Признаки атеросклеротического поражения коронарного русла	49,4 (41)**	19,3 (6)
Гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарной артерии (АСБ > 50 %)	4,8 (4)	0 (0)
Негемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарной артерии (АСБ < 50 %)	44,6 (37)**	16,1 (5)
Многососудистое (2 и более) атеросклеротическое поражение коронарных артерий	36,1 (30)***	3,2 (1)

Примечания: АСБ – атеросклеротическая бляшка, КИ - кальциевый индекс, рассчитанный по стандартному методу Agatston, * Достоверность различия показателей при сравнении с группой без нарушения функции ЩЖ при $p < 0,05^*$.

Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между СГ и атерогенным II типом гиперлипидемии ($r=0,52$; $p<0,05$), маркерами воспаления, активностью MMP-9 ($r=0,30$; $p<0,05$), балансом MMP-9/TIMP-1 ($r=0,30$; $p<0,05$), наличием признаков полисосудистого поражения коронарного бассейна ($r=0,38$; $p<0,05$); обратная, средней силы - между теломеразной активностью и уровнем MMP-9 ($r=-0,31$; $p<0,05$), индексом MMP-9/TIMP-1 ($r = -0,30$; $p<0,05$), значениями «новых» биомаркеров воспаления SIRI ($r=-0,31$; $p<0,05$) и AISI ($r=-0,30$; $p<0,05$).

Выводы. Полученные взаимосвязи между нарушением функционального статуса ЩЖ и дислипидемией, масштабами коронарного атеросклероза, теломеразной активностью, биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса; между активностью матриксной метал-

лопротеиназы 9 типа, воспалительным ответом, теломеразной концентрацией, атерогенным IIa и IIb типом гиперлипидемии указывают на значимое участие дисфункции ЩЖ в патогенезе атеросклеротического ремоделирования. Агрессивное течение дислипидемии и коронарного атеросклероза у лиц с тиреоидной патологией, требует пристального внимания к вопросам диспансеризации трудоспособного населения: во-первых введения обязательного лабораторного скрининга на предмет дисфункции ЩЖ при проведении профилактических осмотров, во-вторых - у бессимптомных лиц с впервые верифицированной патологией ЩЖ – соблюдения алгоритма неинвазивной диагностики доклинических стадий атеросклероза [4]. Определение концентрации MMP-9 и индекса MMP-9/TIMP-1 может служить независимыми маркера-

ми микро- и макроангиопатий на любом этапе сердечно-сосудистого континуума вне зависимости от наличия клинической симптоматики. «Новые» биомаркеры системного воспаления SIRI и AISI взаимосвязаны с верифицированным атеросклерозом и масштабами атеросклеротического поражения и могут найти активное применение в клинической практике в дополнение к имеющимся оценочным шкалам риска сердечно-сосудистых событий.

Литература

1. European Health Information Gateway. World Health Organization. – URL: <https://gateway.euro.who.int/en/>).
2. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F. L. J. Visseren // Eur. Heart J. – 2021, Vol. 42, Issue 34. – P 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью / В.А. Шварц, С.М. Талибова, М.А. Сокольская // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8. – С. 67–64. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6025.
4. Неинвазивная диагностика доклинических стадий коронарного и прецеребрального атеросклероза у пациентов с впервые выявленным гипо- и гипертиреозом / Е.Б. Петрова, О.Н. Шишко, Е.А. Григоренко [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 2287–2299.

Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук
Российское кардиологическое общество
Томский национальный исследовательский медицинский центр
Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ
Российское отделение Международного общества по сердечно-сосудистому
ультразвуку
Департамент здравоохранения Тюменской области

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

ХV ЮБИЛЕЙНОГО МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА «КАРДИОЛОГИЯ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ НАУК»

совместно с
ХIХ Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому
ультразвуку

ХХХI Ежегодной научно-практической конференцией
«Актуальные вопросы кардиологии»

Научно-практической конференцией Тюменского кардиологического
научного центра и ПАО «Газпром нефть»
«СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА УПРАВЛЕНИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ
РИСКОМ В СТРУКТУРЕ НЕФТЕГАЗОДОБЫВАЮЩЕГО СЕКТОРА»
посвященного 40-летию со дня образования
Тюменского кардиологического научного центра

Тюмень
2025