

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

Петрова Е.Б.^{1,2}, Огурцова С.Э.³, Статкевич Т.В.¹, Бельская М.И.², Колядко М.Г.², Русских И.И.², Бируля А.А.^{1,2}, Митьковская Н.П.^{1,2}

1 Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

2 Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь;

3 Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь



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

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. 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.

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) (таблица 1). На момент включения в исследование терапии статинами, левотироксином, антигиперлипидными 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 (уровень ТТГ > 4,0 мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов), средний возраст составил 53,27 ± 9,3 лет и 50 пациентов без дисфункции ЩЖ (средний возраст 49,21 ± 9,07 лет).

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

SIRI (Systemic Inflammation Response Index) – индекс системного воспалительного ответа) = абс.количество нейтрофилов × абс.количество моноцитов / абс.количество лимфоцитов;

AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index) – совокупный системный индекс воспаления) = абс.количество нейтрофилов × абс.количество моноцитов × 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).

Таблица 1. – Анализ традиционных факторов сердечно-сосудистого риска*

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

Примечания: * - статистически значимых различий показателей при сравнении с группой пациентов с нормальным эндокринным статусом получено не было

Исследование проведено в рамках НИОК(Т)Р 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.

Полученные результаты:

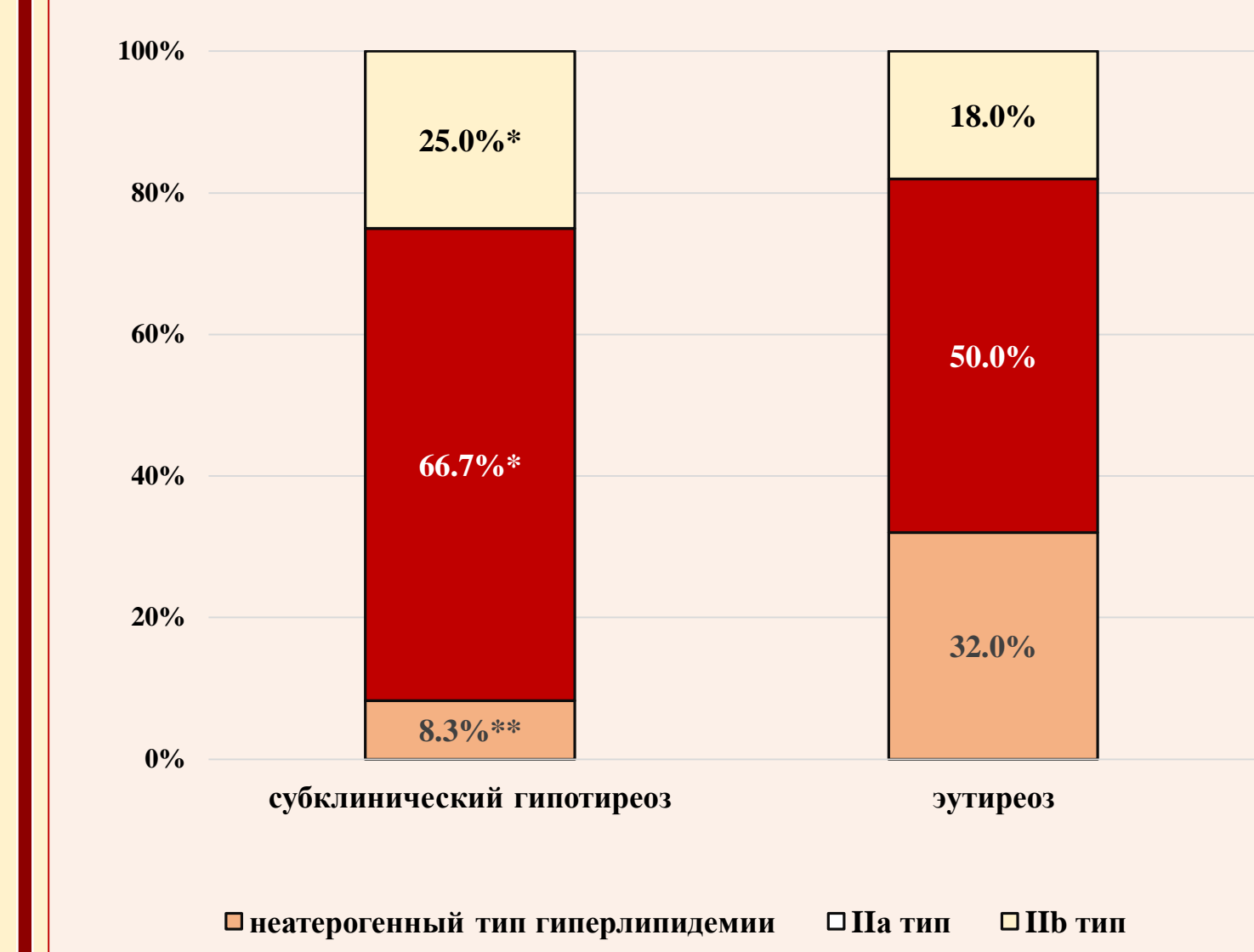


Рис. 1. Структура гиперлипидемии у пациентов с субклиническим гипотиреозом

Количественные и индексированные показатели лейкоцитарной формулы бессимптомных пациентов представлены в таблице 2. 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 2. - 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 кардиоваскулярных 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) (χ²=23,11; p=0,000); с AISI > 248 - 36,7% (n=44) против 8,0% (n=4) лиц без дисфункции щитовидной железы (χ²=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 (таблица 3).

Таблица 3. - Концентрация матриксной металлопротеиназы (MMP-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP1) у пациентов с субклиническим гипотиреозом

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Контактное лицо: к.м.н., доцент, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней БГМУ, Ученый секретарь ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Петрова Екатерина Борисовна
E-mail: Katrin.sk-81@tut.by

Одной из причин разной скорости сосудистого старения является изначально неоднородная генетическая защищенность от воздействия эндо- и экзогенных факторов, в том числе наследственных и приобретенных эндокринопатий.

Теломераза является маркером пролиферативной активности клеток на молекулярном уровне, и снижение ее активности может быть одной из причин сравнительно быстрого атеросклероз-ассоциированного сосудистого старения проводился сотрудниками лаборатории фармакологических исследований Государственного научного учреждения «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

Концентрацию теломеразы определяли с помощью набора Human TE (Telomerase) ELISA Kit (Elabscience) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию ТЕ рассчитывали по многоточечной калибровке, построенной от 10 до 0,16 нг/мл путем последовательных разведений стандартного раствора.

В группе лиц с субклиническим гипотиреозом концентрация теломеразы статистически значимо была ниже в сравнении с группой пациентов без дисфункции щитовидной железы: (7,9 (6,4 - 9,6) против 9,6 (7,7 - 10,2) нг/мл (U = 882,5; p<0,01)) (рисунок 2).

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 4).

Таблица 4. - 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
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 металлопротеиназы 9 типа, воспалительным ответом, теломеразной концентрацией, атерогенным Pa и Pb 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 – соблюдение алгоритма неинвазивной диагностики доклинических стадий атеросклероза [4]. Определение концентрации MMP-9 и индекса MMP-9/TIMP-1 может служить независимыми маркерами 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.